

**Hirnmorphologische Unterschiede
zwischen
Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen
mit Lese-Rechtschreibstörung (LRS)
und
Kontrollprobanden**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Katja Weißmann
geboren am 10.03.1981 in Hohenmölsen**

Erster Gutachter: Prof Dr. B. Blanz, Jena

Zweiter Gutachter: PD Dr. M. Wilke, Tübingen

Dritter Gutachter: Prof Dr. rer. nat. C. Gaser, Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.04.2013

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis

II Zusammenfassung

1. Einleitung

1.1. Allgemeines zur Lese-Rechtschreibstörung

1.1.1. Definition und Diagnose der Lese-Rechtschreibstörung

1.1.2. Prävalenz der Lese-Rechtschreibstörung

1.1.3. Symptome der Lese-Rechtschreibstörung

1.2. Hypothesen zur Ätiologie der Lese-Rechtschreibstörung

1.2.1. Magnozelluläres Defizit

1.2.2. Phonologisches Defizit und Leseentwicklung

1.2.3. Funktionelles cerebelläres Defizit

1.2.4. Morphologisches Defizit

1.2.5. Zusammenführung der Hypothesen: Das Mehrebenenmodell

1.3. Lesemodelle, neurobiologische Befunde zum ungestörten sowie LRS-spezifischen Lesenetzwerk

1.3.1. Lesemodelle

1.3.2. Neurobiologische Befunde zum ungestörten sowie LRS-spezifischen Lesenetzwerk

2. Ziele der Arbeit

3. Methodik

3.1. Probandengruppen

3.2. Magnetresonanztomographie

3.2.1. Verwendete Aufzeichnungsmethode und deren Eigenschaften

3.3. Voxelbasierte Morphometrie

3.4. Statistische Auswertung

4. Ergebnisse

4.1. Graue Substanz

4.1.1. Graue Substanz LK > KK

4.1.2. Graue Substanz KK>LK

4.2. Weiße Substanz KK> LK

4.2.1. Weiße Substanz KK>LK

4.2.2. Weiße Substanz LK > KK

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Gruppenanalysen der Kinder, Jugendliche und Erwachsene für die weiße Substanz

5.2. Zusammenfassung der Gruppenanalyse der Kinder, Jugendlichen und Erwachsene für die graue Substanz

6. Schlussfolgerung

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

8. Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

ALM	Allgemeines Lineares Modell
Abb.	Abbildung
BA	Broadmann Areal
bzw.	beziehungsweise
CA	Commissura anterior
CC	Corpus callosum/Balken
Cer	Cerebellum
CSF	Cerebrospinal fluid
DTI	Diffusion Tensor Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full width at half maximum
GM/GS	graue Substanz
IFG	Gyrus inferior superior
KE	Erwachsene ohne Lese-Rechtschreibstörung
KJ	Jugendliche ohne Lese-Rechtschreibstörung
KK	Kinder ohne Lese-Rechtschreibstörung
LRS	Lese-Rechtschreibstörung
LE	Erwachsene mit Lese-Rechtschreibstörung
LJ	Jugendliche mit Lese-Rechtschreibstörung
LK	Kinder mit Lese-Rechtschreibstörung
MRT	Magnetresonanztomographie
NGL	Nucleus geniculatum laterale
PT	Planum temporale
SMA	supplementär motorisches Areal
Tab.	Tabelle
TE	time of echo
TR	time of repetition
u.a.	unter anderen/m
VWFA	visual word form area
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
WM/WS	weiße Substanz

z.B.

zum Beispiel

Zusammenfassung

Zur Lese-Rechtschreibstörung (LRS) wurden seit Jahrhunderten zahlreiche ätiologische Modelle entwickelt. Auf der neuronalen Ebene spielten zunächst postmortale Studien am LRS Hirn eine wichtige Rolle. Man konzentrierte sich auf Regionen, die dem Schriftsprachprozess zugeordnet wurden. Die weiterentwickelten Untersuchungsmethoden ermöglichten eine größere Patientengruppe zu untersuchen und darüber hinaus die Forschung am lebenden Hirn durchzuführen. Auf Grund des unterschiedliche Studienaufbaus sowie Patientengutes führten diese Faktoren zu heterogenen Ergebnissen. Die Magnetresonanztomografie (MRT) spielt heutzutage eine wichtige Rolle in der Forschung von morphologischen Hirnunterschieden zwischen LRS- und Kontrollprobanden. Ziel der Studie ist es morphologische Unterschiede in der grauen sowie weißen Substanz des Hirns im Gruppenvergleich von LRS- und Kontrollprobanden aufzudecken. Wegen der Erkenntnis, dass die LRS eine persistierende Störung ist, sollten die Ergebnisse in jeder Altersgruppe nachweisbar sein. Auf Grund vorherrschender Studien wurde angenommen, dass ein Mangel an grauer Substanz und ein Überschuss an weißer Substanz der LRS-Probanden gegenüber den Normallesenden nachzuweisen ist.

Es wurden 124 Probanden untersucht. Es erfolgte die Einteilung in drei Altersgruppen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) sowie deren Unterteilung in eine Kontroll- und LRS-Gruppe. Als Diagnosekriterium der LRS galt das Kriterium der Diskrepanz zwischen Rechtschreib- und Leseleistung und nonverbalem IQ. Die angefertigten MRT-Untersuchungen wurden unter Verwendung voxelbasierte Morphometrie ausgewertet. Die statistische Analyse wurde nach vorangegangenen Bildbearbeitung mittels SPM2 durchgeführt. Die voxelweise Analyse erfolgte unter Verwendung des Allgemeinen Linearen Modells. Zur Ermittlung signifikanter Volumenunterschiede der grauen und weißen Substanz (GS und WS) zwischen Kontrollen und Probanden mit LRS wurde ein T-Test in den jeweiligen Altersgruppen durchgeführt. Die gewonnenen statistische Abbildungen ermöglichen für die einzelnen Bildpunkte eine Aussage über signifikante Unterschiede (p-Wert) innerhalb der zu vergleichenden Gruppen (LRS vs. Kontrollen). Auf Grund der hohen Anzahl der Voxel werden Clusterlevel festgelegt (k-Wert). Zur Reduzierung der falsch positiven Tests wurde eine Korrektur mittels der im SPM verfügbaren False Discovery Rate (FDR) durchgeführt. Nach entsprechender Vorbereitung erfolgte zunächst die Durchführung des T-Tests (Signifikanz $p < 0,01$, unkorrigiert) für die jeweiligen Untergruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für den angenommenen Kontrast der GS bzw. WS der

jugendlichen und erwachsenen Kontrollgruppe > LRS-Gruppe noch im umgekehrten Fall. Auf Grund dieser Erkenntnis wurde ein niedriger Schwellenwert und eine Ausdehnung von $k=596$ verwendet. Das Ergebnis zeigt eine diffuse Verteilung von Clustern der GS (Kontroll- > LRS-Probanden der Jugendlichen und der Erwachsenen) im gesamten Hirn und nach dem Korrigieren waren keine Regionen darstellbar. Anschließend erfolgte die Testung der GS der Kinder (T-Wert $p=0.01$, Ausdehnung $p<0.05$, $k>2324$, unkorrigiert) unter Berücksichtigung LRS-Probanden mit einem Volumenmangel gegenüber Kontrollgruppe. Es zeigten sich Cluster der GS, die folgenden anatomischen Regionen entsprechen: Frontallappen rechts Gyrus frontalis superior, Pars orbitalis des Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius sowie Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior, links Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior, Übergang Okzipital- und Temporallappens rechts Gyrus occipitotemporalis lateralis, Gyrus lingualis und Parietallappen rechts Precuneus. Nach Korrigieren der Analyse der GS (T-Wert $p=0.01$, Ausdehnung $p<0.05$ korrigiert, $k>7872$) präsentierten sich drei Cluster: Kleinhirn links, Gyrus fusiformis links und Gyrus parahippocampalis links. In der weißen Substanz existieren keine Regionen mit signifikantem Volumenmangel beim Kontrast LRS- < Kontrollgruppe. Die Testung eines Volumenüberschuss der WS von LRS-Kindern im Vergleich zu Kontrollkindern zeigte Unterschiede im Bereich des Splenium, Anteilen des Isthmus und Verbindungsanteile der Bahnen zwischen parietalen und temporalen Lappen entsprechend dem corticospinalen Trakt (Corona radiata superior) sowie der Corona radiata posterior (corticopontine Trakt).

Die Ergebnisse zeigten, dass nur in der Altersgruppe der Kinder ein signifikanter Unterschied bezüglich der grauen Substanz zugunsten der Kontrollkinder nachzuweisen ist. Die gefundenen Regionen spielen laut neuer Funktionsstudien eine Rolle im Bereich des Schriftsprachprozesses. In der weißen Substanz zeigt sich der erwartete Volumenüberschuss in der Gruppe der Kinder mit LRS. Ob dies Kompensation oder Folge des Mangels der grauen Substanz ist, kann aufgrund fehlender Funktionsstudie nicht bewiesen werden. Der mangelnde Nachweis von Unterschieden der WS und GS in der Gruppe der Erwachsenen und Jugendlichen lässt die Annahme erwecken, dass Prozesse wie Reifung und Förderprogramme Einfluss auf die Hirnstruktur haben. Weiterhin spielt die Zahl der untersuchten Probanden eine wichtige Rolle. Die genannten Faktoren könnten Ursache für fehlende Ergebnisse der beiden Gruppen sein. Schlussfolgernd sollten die zukünftigen Studien diese Einflussfaktoren beachten. Weiterhin sollte eine Kopplung zwischen Funktions- und morphologischen Studien erfolgen, um eine Aussage über den Zusammenhang der Ausprägung der Volumenunterschiede und Funktion besser interpretieren zu können.

1. Einleitung

Das Lesen dieser Zeilen aktiviert eine Vielzahl von Neuronen im Gehirn. Erst deren Vernetzung und Zusammenarbeit ermöglicht das Erkennen und Verstehen der schwarz gedruckten Striche und Linien, deren Summe Buchstaben, Wörter und Sätze ergeben. Dieser komplexe Ablauf von Funktionen wird als selbstverständlich betrachtet. Erst wenn das Geschriebene den „Sinn“ verliert, beginnt die Suche nach der Ursache und einer Möglichkeit, das Defizit zu beheben.

Die Lese-Rechtschreibstörung (LRS) steht seit mehr als hundert Jahren im Mittelpunkt der Forschung. So vielfältig wie die Symptome und deren Ausprägung sind deren Erklärungsansätze. Die Ursachenmodelle reichen von grundlegenden mangelnden Fähigkeiten auf kognitiver Ebene bis hin zu neuronalen Defiziten der Schriftsprachverarbeitung. Erkenntnisse über unbeeinträchtigte Sprachprozesse sowie den Schriftspracherwerb ermöglichen die Identifizierung möglicher Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten, des Schriftspracherwerbs sowie der Lokalisation im Hirn von Personen mit Lese-Rechtschreibstörung.

Die Studie handelt von morphologischen Unterschieden bei Kindern-, Jugendlichen- und Erwachsenen-Probanden mit LRS und Kontrollprobanden. In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Lese-Rechtschreibstörung definiert und erläutert. Es folgen Ursachenmodelle und deren Integration in den ungestörten Sprachprozess anhand von Lesemodellen und Erlernen der Schriftsprache.

1.1. Allgemeines zur Lese-Rechtschreibstörung

1.1.1. Definition und Diagnose der Lese-Rechtschreibstörung

Bezeichnungen wie Wortblindheit, Legasthenie oder Dyslexie zeigen die Vielfältigkeit der verwendeten Synonyme für Lese-Rechtschreibstörung (LRS) und geben Hinweise, dass eine eindeutige Definition der LRS nicht existiert. Es wurden Leitlinien entwickelt, die eine Diagnose ermöglichen. Gemäß dem internationalen Klassifikationsschema für psychische Störungen (ICD-10) findet sich die Lese-Rechtschreibstörung unter dem Punkt F 81: Umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten. Hier wird unter anderem eine isolierte Rechtschreibstörung (F 81.1) von einer Lese-Rechtschreibstörung (F 81.0) unterschieden.

Als ein Hauptkriterium für die LRS gilt, dass trotz ausreichender Förderung und normaler Intelligenz keine ausreichende Lese- und/oder Rechtschreibfertigkeiten erreicht werden können. Das heißt, dass die Leseleistungen (wie Lesegenauigkeit und/oder Leseverständnis) unter dem entsprechend des Alters, der allgemeinen Intelligenz und Bildung zu erwarteten Niveau liegen.

Als Ausschlusskriterien der LRS gelten mangelnde Förderung oder erworbene Hirnschäden. Weiterhin ist sie nicht Folge einer anderen Krankheit wie Seh- oder Hörstörungen, aber auch neurologischer oder psychischer Beeinträchtigung. Trotzdem muss man anmerken, dass die Lese-Rechtschreibstörung von anderen Störungen im Bereich des Sozialen (Störungen des Sozialverhaltens), aber auch psychischen Störungen wie z.B. Angst-, Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen oder depressiver Verstimmung begleitet sein kann. Diese assoziierten psychischen Störungen können als Folge von häufig erlebten Misserfolgen interpretiert werden.

1.1.2. Prävalenz der Lese-Rechtschreibstörung

Die Lese-Rechtschreibstörung gilt als eine der häufigsten umschriebenen Entwicklungsstörungen (Shaywitz 2001, Schulte-Körne 2002). Sie ist eine persistierende, chronische Teilleistungsstörung (Shaywitz 2001, Bruck 1992), die weltweit vorkommt. Auf Grund der Symptomvielfalt und deren unterschiedlichen Ausprägungen sowie der unterschiedlichen Diagnosekriterien variieren die Angaben der Prävalenzwerte abhängig vom Sprachraum und der Altersgruppierung zwischen 4 und 20% (z.B. 5-20% im englischsprachigen und 4-7% im deutschen Sprachraum) (Tallal 2003, Habib 2000, Shaywitz et al. 1992, Shaywitz 1998, Shaywitz 2002, Warnke 1999, Schulte-Körne 2002). Die Prävalenz der deutschen Erwachsenen, die nicht die Rechtschreibfertigkeiten eines Viertklässlers erreichen, liegt zwischen 6 – 9% (Haffner et al. 1998).

Früher wurde angenommen, dass Jungen zwei- bis dreifach häufiger von einer Lese-Rechtschreibstörung betroffen sind (Habib 2000, Schulte-Körne und Remschmidt 2003). Nach neueren Forschungsergebnissen gleicht sich das Geschlechterverhältnis an (Schulte-Körne 2002, Shaywitz 2001).

1.1.3. Symptome der Lese-Rechtschreibstörung

Die Symptome der LRS und deren Ausprägung können vielfältig sein. Es sollen nur einige erwähnt werden (Schulte-Körne und Remschmidt 2003). Die wesentlichen Symptome sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beim Lautlesen	Auslassen, Ersetzen, Verdrehen oder Hinzufügen von Worten oder Wortteilen, niedrige Lesegeschwindigkeit, Startschwierigkeiten beim Vorlesen, langes Zögern oder Verlieren der Zeile im Text und ungenaues Phrasieren, Vertauschung von Wörtern im Satz oder von Buchstaben in den Wörtern und Schwierigkeiten im Bereich der korrekten Benennung von Buchstaben, aber auch in der Verarbeitung von Lauten
Probleme in der Rechtschreibung und gesprochenen Sprache	Fehler beim mündlichen Buchstabieren, Schwierigkeiten beim Schreiben von Buchstaben, Wörtern und Sätzen, hohe Fehlerzahl bei ungeübten Diktaten, hohe Fehlerzahl beim Abschreiben von Texten, verwaschene Artikulation, stockendes Sprechen, Wortschatzarmut, Wortfindungsstörungen und häufige Bildung von grammatikalisch bzw. syntaktisch inkorrekten Ausdrücken
Beeinträchtigungen im Bereich Merkfähigkeit und Motorik	Geringe auditive Merkfähigkeit (z.B. beim Vokabellernen), geringe visuelle Merkfähigkeit (z.B. beim Einprägen von neuen Wortbildern), allgemeine Ungeschicktheit, verkrampfte Schreibhaltung, undeutliches Schriftbild, Probleme der Grob- und Feinmotorik, Rhythmusstörungen und langsames Schreiben
Leseverständnis	Unfähigkeit, Gelesenes wiederzugeben, Unfähigkeit, aus Gelesenem Schlüsse zu ziehen oder Zusammenhänge zu sehen und im Gebrauch allgemeinen Wissens als Hintergrundinformation anstelle von Information aus einer Geschichte beim Beantworten von Fragen über die gelesene Geschichte

Tab. 1: Symptome der LRS (Schulte-Körne und Remschmidt 2003)

1.2. Hypothesen zur Ätiologie der Lese-Rechtschreibstörung

Die LRS steht seit Jahrzehnten im Mittelpunkt der Forschung, und es findet nach wie vor eine rege Forschungstätigkeit zur Untersuchung der Ätiologie statt. Diese Forschung zur Ätiologie profitiert dabei von der Neu- und Weiterentwicklung von neurobiologischen Messmethoden. Je Fachbereich (z.B. Psychologie, Humangenetik oder Verhaltensforschung) wird eine Vielzahl von Hypothesen bezüglich der Ursache der LRS erstellt. Diese reichen je nach Prioritäten von z.B. sozialen Einflüssen der Umwelt bis hin zur molekulargenetischen Grundlage der Lese-Rechtschreibstörung. Im Folgenden sollen die Defizithypothesen der LRS, die derzeit am stärksten diskutiert werden, näher dargestellt werden.

1.2.1. Magnozelluläres Defizit bei der LRS

Die Beeinträchtigung des Sehens stand vor mehr als 100 Jahren im Mittelpunkt der Ursachenforschung der Lese-Rechtschreibstörung, was der als Synonym verwendete Begriff Wortblindheit nahe legt. Heute ist diese Annahme überholt. Trotzdem gibt es Hinweise, dass die visuelle Verarbeitung von Probanden mit LRS Abweichungen zu Kontrollprobanden vorweist. Diese als magnozelluläres Defizit bekannte Hypothese soll im Folgenden erläutert werden.

Magnozelluläres System

Der Aufbau des Kortex und dessen Funktionalität sind komplex. Es existieren verschiedene Zellen, die bei unterschiedlichen Aufgaben mitwirken. Unter anderem werden der Verarbeitung unterschiedlicher Modalitäten von optischen Reizen morphologisch andersartige Zellen zugeordnet. Es existieren so genannte parvozelluläre Zellen (P-System, gekennzeichnet durch kleine Zellkörper). Diese sind für Farbwahrnehmung und Reize mit hoher räumlicher Auflösung verantwortlich. Dem gegenüber gibt es Zellen mit größeren Zellkörpern (magnozelluläre, M-System). Diese sind für Bewegungsanalyse, Wahrnehmung von Reizen mit niedrigen Kontrasten, Reizen niedriger räumlicher Frequenz sowie Reizen hoher zeitlicher Auflösung und Stabilisierung von Augenbewegungen zuständig (Beaton 2004, Ramus 2003). Es existieren zwei Wege zur Verarbeitung der visuellen Reize, welche u.a. im Nucleus geniculatus lateralis (NGL) verlaufen. Der ventrolaterale Weg („Was“-Strom) mündet in inferiotemporalen Kortexarealen und erhält Informationen aus dem P- und M-System. Somit

dient er der Form-, Struktur- und Farbwahrnehmung. Der „Wo“-Strom (dorsomedialer Weg) endet im Sulcus temporalis superior (Area V5/MT) und dem posterior parietalen Kortex. Da er seine Inputs aus dem M-System bekommt, ist er für Positions- und Bewegungsanalyse verantwortlich.

Morphologische und funktionelle Befunde zum magnozellulären System und Lese-Rechtschreibstörung

Eine reduzierte Sensitivität des magnozellulären Systems von LRS-Probanden wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. Lovegrove und Mitarbeiter berichten von Störung der Kontrastwahrnehmung bei Reizen mit niedriger räumlicher und hoher zeitlicher Frequenz bei LRS-Probanden im Kindesalter. Da diese Stimuli das M-System aktivieren, wird dieses Ergebnis als Nachweis der aufgestellten Hypothese des magnozellulären Defizits angesehen. Weitere Studien belegten dies ebenfalls (Demb et al. 1998, Stein und Walsh 1997, Livingston 1991).

Weiterhin berichten Patienten mit Lese-Rechtschreibstörung oft von sich bewegenden Buchstaben während des Lesens oder verwechseln Buchstabenfolgen. Bei normalen Lesern bewegen sich die Augen ständig über den Text. Das Gehirn ist in der Lage, die daraus resultierenden Bilder zu unterdrücken bzw. auszugleichen. Dieses wird über die Zusammenarbeit des M- und P-Systems geregelt. Es besteht die Annahme, dass das P-System beim Lesen für die Wahrnehmung der Buchstaben verantwortlich ist und der Wechsel zu anderen Textstellen unterdrückt wird (Fixation). Die ständige Aktivität des P-Systems würde zu Veränderungen des Inputs führen, welches sich in Buchstabenverlust und/oder Buchstabenverdoppelungen äußert. Demzufolge inhibiert das M-System das P-System und verhindert somit eine Persistenz des visuellen Reizes. Bei LRS-Probanden soll diese Zusammenarbeit gestört sein und somit Auswirkungen auf Blickstabilisierung und visuelle Wahrnehmung haben.

Neben den funktionellen Defiziten des M-Systems bei Personen mit LRS gibt es histologische Nachweise einer Störung des M-Systems bei LRS-Probanden. Galaburda postmortale Studien zeigten eine Reduzierung der M-Zellen im NGL sowie eine veränderte Anordnung (Habib 2000). Obwohl strukturelle und funktionelle Studien die magnozelluläre Defizithypothese unterstützen, wird sie auch kritisiert. Denn es gibt auch empirische Befunde, die eine Beeinträchtigung des M-Systems bei Probanden mit LRS nicht belegen können

(Skottum 2000, Schulte-Körne et al. 1999). Die Beeinträchtigung des magnozellulären Systems ist demzufolge weiterhin als Ursache der LRS ungeklärt.

1.2.2. Phonologisches Defizit

Die größte empirische Evidenz deutet darauf hin, dass die Lese-Rechtschreibstörung auf einer grundlegenden Störung des phonologischen Bereichs der Sprache basiert. Die mangelnde Fähigkeit, lautliche Strukturen der Sprache zu erkennen und mit diesen Strukturen zu operieren, wird als phonologische Bewusstheit bezeichnet (Schulte-Körne 1999). Als Folge bestehen Defizite in Repräsentation, Speicherung und/oder Wiederaufrufen von Sprachlauten (Ramus 2003). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass LRS-Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden beim Benennen, Dekodieren von Buchstabenlauten und Wortidentifizierung schlechtere Ergebnisse erzielen (Ramus 2003, Habib 2000, Snowling 2000, Shaywitz et al. 1998, Pugh et al. 2000, Shaywitz 2002).

Verschiedene Studien befassten sich mit der Untersuchung neuronaler Korrelate des phonologischen Defizits. Die perisylvische Region der linken Hemisphäre, in der Sprachlautrepräsentationen gespeichert sein sollen und die Verbindungsstelle zwischen dem phonologischen und dem orthografischen Funktionskreis sein soll, zeigte anatomische Auffälligkeiten und stand im Mittelpunkt von Studien. Neue Ergebnisse beweisen, dass subkortikale Regionen des Hirns sowie frontale, temporale und parietale Kortexareale bei ungestörten Lesern aktiviert werden, sobald diese phonologischen Aufgaben lösen (Eden und Zeffiro 1998). Abweichende Aktivierung wurde im Bereich der temporo-parietalen Verbindungen, der Insula und des Gyrus inferior frontalis (IFG) bei LRS-Probanden gefunden (Rumsey et al. 1997, Eden und Zeffiro 1998).

Das phonologische Defizit und dessen Folgen sind in allen Altersgruppen von Probanden mit LRS nachweisbar. Die mangelnde phonologische Bewusstheit der Gruppe mit LRS existiert demzufolge bereits im Kindesalter. Was sind die Konsequenzen? Gerade Leseanfänger erlesen Wörter über die Verwendung von Buchstaben-Laut-Korrespondenzen, basierend auf dem alphabetischen System. Dies bedeutet, Sprachlaute werden systematisch den gedruckten Symbolen zugeordnet, eine Graphem-Phonem-Korrespondenz findet statt. Der Lesen lernende muss somit einerseits Buchstaben kennen, Wörter in ihre Lauteinheiten zerlegen, andererseits diese Lauteinheiten zu einem Wortklang zusammenführen und die Verbindung von Gehörtem und Geschriebenem (phonologisches „linkage“) aus gesammelten Erfahrungen beherrschen (Muter 2004). Folglich treten wegen der mangelnden phonologischen Fähigkeiten sowohl

Schwierigkeiten beim Lesen lernen als auch bei Aufgaben, die phonologische Bewusstheit integrieren, auf. Die Leseentwicklung ist zum besseren Verständnis in der Tabelle 2 zusammengefasst.

logografische Phase	Auf dieser Stufe des Modells existiert noch keine detaillierte Repräsentation des Lautsystems der Sprache. Kinder sind trotzdem in der Lage, ohne eigentlichen Leseunterricht verschiedene Wörter zu erkennen. Sie benutzen visuelle Merkmale, um einzelne Wörter zu identifizieren. Das heißt, nicht die einzelnen Buchstaben bzw. deren Anordnung dienen dem Lesen, sondern das Erkennen von hervorstechenden visuellen Vertrautheiten. Bei solchen Wörtern handelt es sich vor allem um bekannte Logos oder Artikel aus der Werbung (z.B. Pepsi oder McDonalds), aber auch den eigenen Namen. Da der Umgang mit der schriftlichen Sprache noch unsystematisch ist, bestehen Schwierigkeiten, eine größere Anzahl von Wörtern effektiv im Gedächtnis zu speichern und abzurufen (Gough 1993).
alphabetische Phase	Der Übergang ist fließend zur alphabetischen Phase (Gough und Hillinger 1980). Das heißt, dass Kinder einen gewissen Pool an neuen Wörtern mittels globaler Merkmale, beruhend auf visuellen Vertrautheiten aufbauen (siehe logografische Phase). Allmählich stoßen sie dabei an ihre Grenzen, neue Wörter zu erkennen. Um unbekanntes Wortmaterial zu erlesen, erlernen sie die Analyse der Buchstabenfolge und der Zuordnung der Phoneme (kleinste lautliche, bedeutungsunterscheidende Einheiten). Es wird die Systematik, der so genannten Graphem-Phonem-Korrespondenz erlernt. Dabei stellt ein Graphem einen bedeutungsunterscheidenden Buchstaben in einem Wort dar.
orthografische Phase	In dieser Phase des Lesenlernens werden die Regeln des Richtigschreibens von Wörtern (Rechtschreibung) erlernt und vertieft. Weiterhin wird die erworbene Lesestrategie der alphabetischen Phase geübt und gefestigt. Der Umgang mit Wörtern wird effizienter und sicher (Klicpera und Gasteiger-Klicpera 1998).

Tab. 2: Zusammenfassung des von Frith 1985 veröffentlichte Stadienmodells der Leseentwicklung

1.2.3. Funktionelles cerebelläres Defizit bei der LRS

Häufige motorische Auffälligkeiten bei Probanden mit LRS wie Störungen des Gleichgewichts (beim Stand auf einem Bein mit verbundenen Augen) und/oder Koordinationstörung der Motorik waren hinweisgebend für ein cerebelläres Defizit. Demzufolge suchte man nach Ursachen, die eine Erklärung dieser motorischen Auffälligkeiten der LRS-Probanden ermöglicht. Studien an Patienten mit Kleinhirnfarkten oder -tumoren sowie Untersuchungen zum Lesen stellten eine Verbindung zwischen Sprach- und Kleinhirnfunktionsstörungen her (Fiez und Petersen 1998, Fulbright et al. 1999, Riva und

Giorgi 2000, Scott et al. 2001). Eine milde Dysfunktion des Kleinhirns könnte die Verknüpfung zwischen den sprachlichen und motorischen Defiziten sein, da das Kleinhirn unter anderem an Automatisierungsprozessen beteiligt ist. Der Zusammenhang wird in der Abbildung 1 dargestellt.

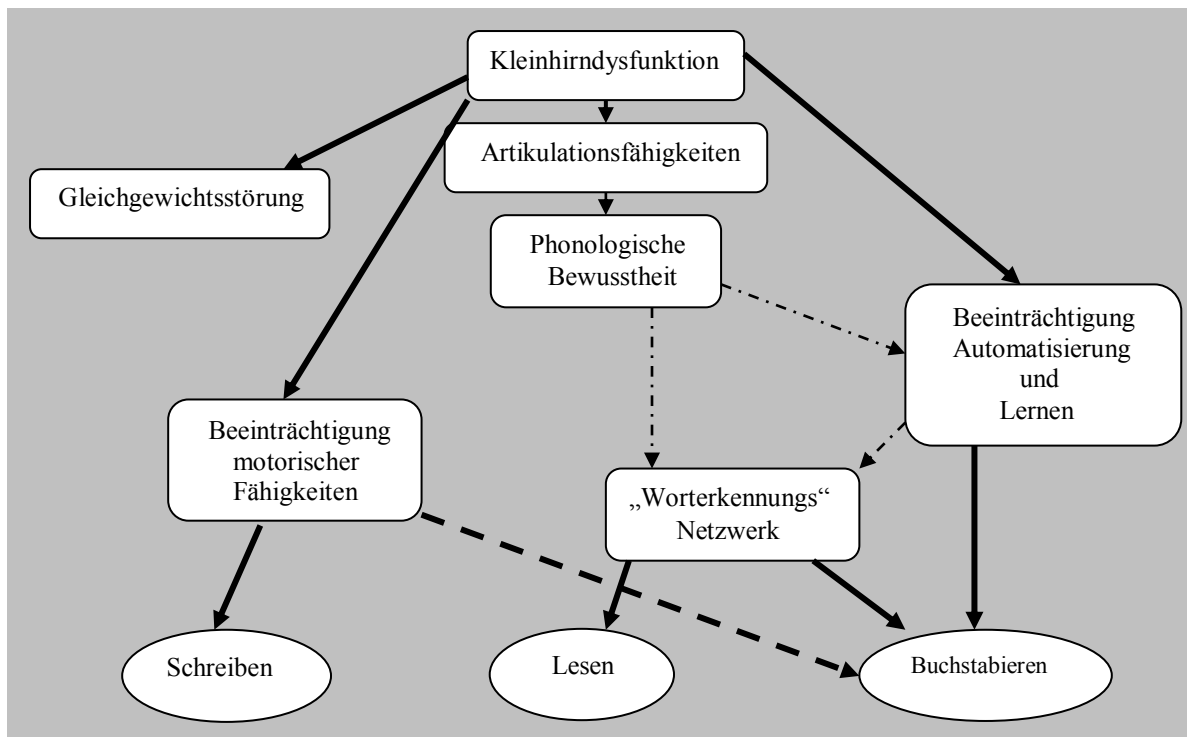


Abb. 1: Cerebelläres Defizit (Nicolson et al. 2001)

1.2.4. Morphologisches Defizit

Die ersten Erkenntnisse über die morphologischen Unterschiede des Gehirns von Menschen mit Lese-Rechtschreibstörung erlangte man früher anhand postmortaler Studien. Mittels neuer Techniken (wie z.B. der Magnetresonanztomografie oder der voxelbasierte Morphometrie) können heutzutage Probanden hinsichtlich morphologischer Unterschiede untersucht werden. Vorteilhaft ist hierbei die Möglichkeit, das Hirn des Probanden in vivo hinsichtlich Morphologie zu untersuchen. Die vielfältigen Studien zur Untersuchung bezüglich der Morphologie des Hirns von LRS-Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden weisen heterogene Ergebnisse auf. Wahrscheinlich können die unterschiedlichen Symptome der Lese-Rechtschreibstörung und deren verschiedene Ausprägungen als Erklärung dafür dienen. Der sich anschließende Abschnitt behandelt wichtige anatomische Regionen, die im neuronalen Sprach- und Lesenetzwerk große Bedeutung haben (Siehe Abschnitt Lesemodelle

1.3.1.). Dabei wird ein Schwerpunkt auf diejenigen Hirnanteile gelegt, die laut Literatur bedeutend für Lese-Rechtschreibstörung sind.

Großhirn

Frontallappen - Gyrus frontalis inferior (IFG)

Der Lobus frontalis besteht aus mehreren Anteilen, welche in verschiedene Bereiche unterteilt werden. Der Gyrus frontalis inferior beinhaltet das Broca Areal und ist wie folgt aufgebaut:

1. Pars opercularis,
2. Pars orbitalis und
3. Pars triangularis.

Verdeckt von Pars opercularis befindet sich die Insula. Das motorische Sprachzentrum (Broca-Areal) nimmt Bereiche des Pars opercularis und triangularis ein. Es steht in Verbindung zum Gyrus temporalis superior, zahlreichen Assoziationsfeldern (z.B. Gyrus angularis) sowie dem Kleinhirn und dem Thalamus (Eckert 2004). Funktionell ist es für die Phonem-Graphem-Konvertierung von Bedeutung, was zahlreiche Studien belegen (Fiebach et al. 2002, Pugh et al. 1996, Paulesu et al. 1997). Dabei war auffällig, dass Probanden mit Verletzungen perisylvianer Regionen diese genannte Funktion der Konvertierung nicht durchführen konnten (Eckert 2004). Seit Jahrzehnten wird die Sprachfunktion der linken und damit folglich dominanten Hemisphäre zugeschrieben, was empirisch durch eine stärkere Lateralisierung der neuronalen Aktivität in der linken Hemisphäre untermauert wird. Es besteht eine Links-Rechts-Asymmetrie. Störungen bei LRS-Probanden sind einerseits auf morphologischer und andererseits auf funktioneller Ebene nachweisbar. Es existieren Befunde der fehlenden Asymmetrie und der umgekehrten Asymmetrie (rechts links) in Hirnen von Personen mit Lese-Rechtschreibstörung (Robichon et al. 2000, Hynd et al. 1990). Aufgrund der Nicht-Wörter-Leseleistung von LRS-Probanden schlussfolgerten sie, dass eine abweichende Asymmetrie des Broca-Areals Rückschlüsse auf phonologische Segmentierung gibt.

Weiterhin zeigten Arbeiten über Morphologie an Kindern und Erwachsenen ein Volumenmangel des linken IFG von LRS-Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe (Brown et al. 2001, Eckert et al. 2005, Eckert 2004). Eckert und Kollegen wiesen eine Reduktion des linken und rechten Pars triangularis in Hirnen der LRS-Gruppe nach, wobei sie Rückschlüsse auf Aufgaben wie schnelles Benennen erstellten. Das heißt, dass ein Mangel an

Volumen der grauen Substanz sich negativ auf die Funktionalität des LRS-Hirns auswirkt. Darüber hinaus ermöglichen Messungen des Volumenmangels des Pars triangularis die Vorhersage der Diagnose der LRS (Eckert et al. 2003).

Zusammenfassend ist der IFG eine wichtige Schaltzentrale für die Phonem-Graphem-Konvertierung und somit den Umgang mit der Sprache. Morphologische Abweichungen wie ein Nachweis des Volumenmangels der grauen Substanz sind heterogen. Sie können ursächlich an der Entstehung der Lese-Rechtschreibstörung beteiligt sein, da eine verminderte Funktion mit dem Mangel an Volumen im IFG einhergehen kann.

Temporallappen - Heschl Gyrus (Gyrus temporalis transversus), Gyrus temporalis superior und Planum temporale (PT)

Der Heschl Gyrus ist im Temporallappen lokalisiert. Er wird auch als auditorischer Primärkortex bezeichnet und gehört zum oralen Sprachnetzwerk. Eine seiner bedeutenden Funktionen ist der phonologische Analyseprozess. Studien bezüglich möglicher morphologischer Auffälligkeiten der grauen Substanz in dieser Region bei Untersuchten mit LRS ergaben Hinweise, dass gehäuft Duplikationen des linken Gyrus temporalis transversus bei LRS-Probanden vorkommen (Eckert 2004, Leonard et al. 2001). Die Duplikation soll in Verbindung zur gestörten phonologischen Aufgabenbewältigung stehen. Jedoch konnte kein Vorhersagewert für die LRS erstellt werden (Leonard et al. 2001). Diese morphologische Anomalie der Duplikation ist allerdings nicht immer nachzuweisen, was Studien unternommen an Kindern beweisen (Eckert et al. 2003, Eckert 2004).

Der Gyrus temporalis superior mit zugehörigem Planum temporale (PT, eine Region unmittelbar posterior des Heschl Gyrus) gilt als Zentrum des Wernicke-Areals. Synonyme sind sekundäre Hörrinde oder sensorisches Sprachzentrum. Die Aktivierung erfolgt u.a. bei phonologischen Prozessen sowie lexikalischen Aufgaben (Demonet und Thierry 2001).

Postmortale Studien an normallesenden Probanden, durchgeführt von Geschwind und Mitarbeitern 1968, ergaben Hinweise einer Asymmetrie des Planum temporale zugunsten der linken Hemisphäre. Dies wurde der Sprachspezialisierung der linken Hirnhälfte zugeschrieben. Es wurde die Hypothese erstellt, dass Probanden mit LRS diese Links-Rechts-Asymmetrie des PT nicht aufweisen. Die postmortalen Studien an Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung, veröffentlicht von Galaburda und Kollegen, unterstützen diese These. MRT-Studien zeigten ebenfalls eine fehlende Asymmetrie des Planum temporale bei LRS-Probanden (Eckert 2004). Die fehlende Asymmetrie der grauen Substanz in dieser Region

wurde in Verbindung zu phonologischen Defiziten gebracht (Larsen et al. 1990). Funktionelle Studien der ungestörten Schriftsprachverarbeitung zeigen eine Aktivierung bei sprachlichen und nichtsprachlichen auditorischen Stimuli. Bei Phonementdeckungsaufgaben ist eine bilaterale Aktivierung nachweisbar, wohingegen bei komplexen Aufgaben eine Links-Rechts-Asymmetrie beobachtet wurde (Ligges 2002). Eine strenge Lokalisation des Planum temporale besteht bei komplexeren Aufgaben nicht. Angrenzende Regionen wie der Gyrus temporalis inferior und medialis werden im untersuchten Hirn des Lesers bei Aufgaben mit lexikalischem Inhalt zusätzlich aktiviert. Insgesamt ist das Wernicke-Areal bei ungestörter Schriftsprachverarbeitung an phonologischen und semantischen Aufgaben beteiligt. Weiterhin wird es im Rahmen der ungestörten Schriftsprachverarbeitung bei Prozessen mit Zugriff auf lexikalische Informationen aktiviert (Demonet und Thierry 2001).

Eine gestörte morphologische Asymmetrie soll Hinweis auf ein Defizit der Aufgabenverarbeitung bei LRS-Probanden sein. Funktionelle Studien zeigten zusätzlich eine Minderaktivierung im Planum temporale bei Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung während phonologischer Aufgabenlösung (Grigorenko 2001).

Morphologische Untersuchungen an Erwachsenen konzentrieren sich vor allem auf Asymmetrie im Bereich des PT. Diese ist nicht immer darstellbar. Neuere Studien von Leonard und Kollegen 2001 sowie Eckert und Kollegen 2002 fanden keinen Hinweis auf fehlende Asymmetrie im Vergleich von LRS- zu Kontrollprobanden. Volumenunterschiede der grauen Substanz im Bereich des Gyrus temporalis superior sind signifikant in den hinteren Anteilen, wobei sich ein Volumenmangel der grauen Substanz im Vergleich zu Kontrollprobanden darstellt (Brown et al. 2001, Eliez et al. 2000, Eckert 2004).

Der Temporallappen umfasst wichtige Areale des Sprachnetzwerkes. In welchem Ausmaß die gefundenen Veränderungen ursächlich für die Lese-Rechtschreibstörung sind, bleibt aufgrund fehlender Nachweise sowie spezifischer Untersuchungen begrenzt.

Parietallappen – Gyrus supramarginalis

Der Gyrus supramarginalis spielt im Rahmen der ungestörten Schriftsprachverarbeitung eine wichtige Rolle im phonologischen Arbeitsgedächtnis und beim Erkennen von Veränderungen von Silben und deren Klang (Eckert 2004). Der linke Gyrus supramarginalis dient dem Kurzzeitgedächtnis bei phonologischen Prozessen (Demonet et Thierry 2001). Das Planum parietale ist in dieser Region angesiedelt und ist demzufolge ein bedeutender Bereich in der Ursachenforschung der LRS. Verschiedene Studien zeigen vergleichend zu einer

Kontrollgruppe Volumenunterschiede bezüglich der Asymmetrie und Morphologie bei LRS-Probanden. Zum Beispiel konnte ein größeres Volumen beidseits kaudal der Fissura infrasyliana bei Erwachsenen mit Lese-Rechtschreibstörung gegenüber Normallesenden nachgewiesen werden (Green et al. 1999). Ähnliche Ergebnisse demonstriert die Studie von Leonhard und Kollegen 2001. Sie wiesen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der LRS-Gruppe eine stärker ausgeprägte Links-Asymmetrie zu rechts nach. Diese Untersuchung an Studenten steht dem fehlenden Nachweis von unterschiedlichen Asymmetrien in Kindern mit und ohne Lese-Rechtschreibstörung gegenüber (Eckert et al. 2003). Jedoch zeigten Eckert und Kollegen einen Mangel an grauer Substanz im Vergleich zu normallesenden Gruppe.

Zusammenfassend variiert der Parietallappen, insbesondere der Gyrus supramarginalis, in Probanden mit LRS in seiner Morphologie stärker als in Kontrollprobanden. Die variierende Morphologie der grauen Substanz könnte auf die Funktion der Überführung von phonologischen Stimuli in eine orthografische Repräsentation zurückzuführen sein (Eckert 2004). Das heißt, dass die unterschiedlich ausgeprägte Funktionalität des Parietallappens eines Probanden mit LRS Auswirkung auf die Morphologie der grauen Substanz der dazugehörigen Region hat.

Gyrus occipitotemporalis medialis (Gyrus lingualis) und lateralis (Gyrus fusiformis)

Die Gyrus lingualis und fusiformis stehen in engem Zusammenhang mit dem Begriff der „visual word form area“ (VWFA). Das heißt, ein Wort wird als ein geordnetes Netzwerk von einer Buchstabenfolge abgebildet (Cohen et al. 2002). Dies ist einer der ersten Verarbeitungsschritte beim Lesen. Die genaue Lokalisation der VWFA ist unklar. Es existieren Studien, die dem Gyrus lingualis diese Funktion zuschreiben (Petersen et al. 1990, Pugh et al. 1996 und 1997, Posner et al. 1999) oder dem Gyrus fusiformis (Cohen et al. 2002 und 2004, Kronbichler et al. 2008). Neben der Aufgabe der VWFA ist der Gyrus occipitalis medialis eine zentrale Verarbeitungsstelle für orthografische Informationen (Demonet und Thierry 2001) und der Gyrus occipitotemporalis lateralis für Objektbenennung, welches durch funktionelle Studien dargestellt wurde.

Es existieren nur vereinzelt Studien zur Morphologie der grauen Substanz des Gyrus lingualis und fusiformis von LRS- und Kontrollprobanden. Kronbichler und Mitarbeiter sowie Silanis und Kollegen wiesen ein Volumendefizit beidseits im Gyrus fusiformis nach. Dieses Defizit der grauen Substanz der genannten Region korreliert mit der Leseleistung (Kronbichler et al. 2008). Ein Volumenmangel der GS bewirkt eine eingeschränkte Funktionalität des Lesens.

Dies könnte ein möglicher Erklärungsansatz der LRS sein. Jedoch zeigen andere Studien keine Unterschiede in der Morphologie (Brambati et al. 2004, Brown et al. 2001, Vinckenbosch et al. 2005, Eckert et al. 2005).

Kleinhirn: Bau, Funktion und morphologische Veränderungen bei LRS

Die Morphologie des Kleinhirns (Cerebellum, Cer) (Siehe Abbildung 2) ist individuell variabel und wird von Geschlecht, Händigkeit und Alter beeinflusst. Raz und Kollegen untersuchten 29 Probanden unabhängig ihrer Lesefähigkeiten zwischen 18 und 78 Jahren. Sie stellten fest, dass eine Vermisreduzierung vor allem der dorsalen Regionen mit zunehmendem Alter zu beobachten ist. Ein geschlechtsabhängiger morphologischer Unterschied konnte nicht bewiesen werden (Raz et al. 1992).

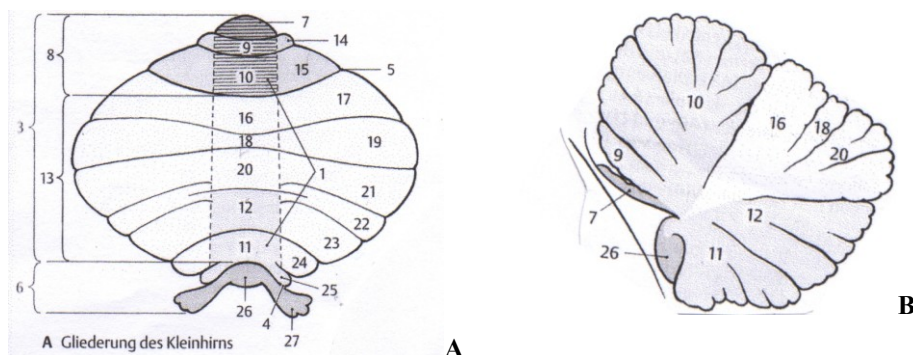


Abb. 2: **A** Kleinhirngliederung, **B** Medianschnitt des Kleinhirnwurms (Kahle 2001, begrenzte Bezeichnung der relevanten Anteile)

1 Vermis cerebelli, **7** Lingula (Archicerebellum), **9** Lobus centralis, **10** Culmen, **11** Uvula, **12** Pyramis, **13** Lobus posterior corporis cerebelli (Neocerebellum), **16** Declive, **18** Folium, **19** Lobulus semilunaris superior, **20** Tuber, **21** Lobulus semilunaris inferior, **26** Nodulus, **27** Flocculus

Das Cerebellum erfüllt wichtige Funktionen im Bereich der Motorik (z.B. Koordination, Planen, Erlernen und Feinabstimmung von Bewegungsabläufen). Neben diesen seit Jahren bekannten Aufgaben konnten Studien an Patienten mit Kleinhirntumoren oder -infarkten zeigen, dass das Cer ebenfalls in Aufgaben wie verbalen Tests (z.B. Benennen oder Buchstabieren), Affekt und Kognition beteiligt ist (Eckert 2004, Levisohn 2000, Richter et al. 2005). Als weiteres Beispiel traten vermehrt Lesefehler bei Patienten mit Verletzung des Vermis auf (Moretti et al. 2002). Mittels funktioneller Studien (Siehe Tabelle 3) konnte belegt werden, dass eine Aktivierung des Cerebellums während phonologischer Prozesse oder

Situationen mit Konzentrationsbedarf sowie bei Problemlösung stattfindet (Fulbright et al. 1999, Ackermann 1997, Riva und Giorgi 2000, Graham et al. 2003).

Phonologische Prozesse	Lobulus semilunaris bilateral
Semantische Prozesse	Nucleus (Ncl.) rechts Vermis Lobulus semilunaris bilateral

Tab. 3: Lokalisationen von Sprachfunktionen im Kleinhirn gemäß Fulbright et al. 1999

Über morphologische Veränderungen im Kleinhirn bei Probanden mit LRS wurde bis zum heutigen Zeitpunkt vereinzelt berichtet (Brown et al. 2001, Eckert et al. 2003, Leonard et al. 2001, Rae et al. 2002). Als Beispiel zeigt die Untersuchung von Brown und Kollegen an männlichen LRS- und Kontrollprobanden einen reduzierten Lobus semilunaris bilateral in der LRS-Gruppe (Brown et al. 2001). Ebenfalls konnte ein Volumenmangel in den Kleinhirnen von Kindern mit LRS nachgewiesen werden, welches die folgende Studie beweist. Eckert und Mitarbeiter fanden im rechten Lobus anterior einen Volumenmangel der grauen Substanz von LRS Kindern zur Kontrollgruppe (Eckert et al. 2003). Andere Studien konzentrierten sich auf die Größenunterschied der gesamten zwei Hemisphären des Kleinhirns. Dabei fiel eine linkswärtige Asymmetrie im Lobus anterior der LRS-Gruppe auf, die insbesondere phonologische Defizite hatte (Leonard et al. 2001). Entgegen diesem Ergebnis sind die Kleinhirnhemisphären von männlichen Probanden mit LRS symmetrisch gebaut (Rae et al. 2002). Die Probanden der Kontrollgruppe hatten asymmetrische Kleinhirnhemisphären (rechts größer als links).

Veränderungen der Morphologie des Kleinhirns werden nicht immer in Personen mit LRS im Vergleich zu Normallesenden nachgewiesen. Demzufolge ist der Beitrag zur Entstehung der Lese-Rechtschreibstörung noch ungeklärt.

Corpus callosum (CC): Bau, Funktion und morphologische Veränderung bei LRS

Das Corpus callosum (CC) ist mittels neuer Techniken wie der Magnetresonanztomografie hinsichtlich seiner anatomischen Grenzen und Morphologie gut darstellbar (Siehe Abbildung 3).

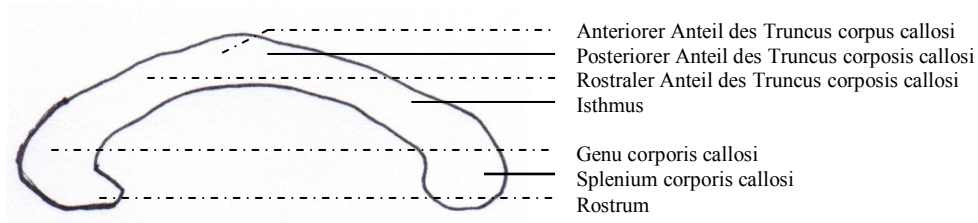


Abb. 3: eigene Skizze zum Bau des Balkens (Corpus callosum)

Es besteht aus circa 175 Millionen Fasern (Turner und Rack 2004), die die einzelnen Regionen der zwei Hirnhemisphären verbinden. Diese Verbindungen des Balkens sind topografisch angeordnet:

1. posteriorer Anteil: occipitale, temporale und parietale Regionen,
2. anteriorer Anteil: präfrontale Kortexareale,
3. mittlerer Anteil: motorische , somatosensorische und auditorische Regionen und
4. Isthmus: temporale und parietale Assoziationsareale.

Der Balken (CC) entwickelt sich bereits pränatal in der 10.-11. Woche und erreicht mit der 16. Woche die Form des Erwachsenenalters. Die Entwicklung des CC inklusive des Myelinisierungsprozesses, welcher von Anterior nach Posterior erfolgt, hält bis zur dritten Lebensdekade an (Jäncke et al. 1999, Hynd et al. 1995, Castro-Caldas et al. 1999, Thompson et al. 2003). Sensorische und motorische Einflüsse sowie die Spezialisierung der einzelnen Hirnareale auf bestimmte Funktionen (z.B. Lesen) sollen die Myelinisierung beeinflussen (Giedd et al. 1996). Auf Grund einer negativen Korrelation zwischen CC und Alter besteht die Annahme, dass insbesondere anteriore Regionen des CC einer gering ausgeprägten Altersreduzierung des Volumens der weißen Substanz unterliegen (Selat et al. 1997, Reuter-Lorenz und Stanczak 2000). Als Ursache wird vermutet, dass die Spezialisierung von Neuronen der grauen Substanz mit Clusterbildung einhergeht, welches einen reduzierten Bedarf an verbindenden Strukturen der weißen Substanz wie dem Balken zur Folge hat. Weiterhin beeinflussen Händigkeit, soziale Faktoren, Hirngröße und Geschlecht die Morphologie des CC (Zaidel et al. 1995).

Funktionell ist das Corpus callosum wichtig für den Informationsaustausch zwischen den Hemisphären. Diese Erkenntnisse erhielt man von „Split Brain“-Patienten. Diese zeigten Defizite bei Aufgaben, die den interhemisphärischen Informationsaustausch integrierten. Solche Aufgaben bestanden einerseits aus visuellen Reizen (z.B. Lichtpunkte), die bei Erkennung durch z.B. Knopfdruck der kontralateralen (zum Reiz) Hand führen sollte. Ähnliche Defizite ergaben sich auch für Tests mit taktilen und auditorischen Reizen.

Weiterhin hat der Balken Einfluss auf kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit oder Erinnerung. Darüber hinaus dient der Balken zum Modulieren (wie z.B. Hemmung oder Aktivierung von Neuronen) von Funktionen auf neuronaler Ebene der grauen Substanz (Liberman 1998).

Zusammenfassend ist der Balken eine Verbindungsstelle zwischen den einzelnen Arealen der Hemisphären und moduliert sowie ermöglicht deren Zusammenarbeit beim Lösen von Aufgaben. Seine Entwicklung und Morphologie sind abhängig von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Größe des Hirns.

Dass eine fehlerhafte Zusammenarbeit bzw. eine mangelnde Kommunikation von Hirnarealen eine Ursache der Lese-Rechtschreibstörung sein könnte, wird seit mehreren Jahren diskutiert. Beweise ergaben sich aus verschiedenen Studien, die einen eingeschränkten interhemisphärischen Transport von Informationen in Probanden mit LRS dokumentieren (Habib 2000, Fabbro et al. 2001). Ob sich diese Funktionsstörung ebenfalls in anatomischen Veränderungen des Corpus callosum bei Probanden mit LRS äußert, wurde in verschiedenen morphologischen Studien versucht nachzuweisen (Hynd et al. 1995, Duara et al. 1991, Rumsey et al. 1996, Robichon und Habib 1998, Robichon et al. 2000). Die Ergebnisse sind heterogen. Einerseits beobachtet man Volumenüberschuss an weißer Substanz von erwachsenen LRS-Probanden im Splenium gegenüber der Kontrollgruppe. Andererseits haben Kinder mit LRS einen Volumenmangel an weißer Substanz im Genu des CC gegenüber Normallesenden der gleichen Altersgruppe.

Abschließend kann man zusammenfassen, dass keine einheitliche Meinung zu morphologischen Unterschieden des CC in Hirnen von Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung und Kontrollprobanden besteht. Unterschiedliche Volumina der weißen Substanz sollen Ausdruck von funktionellen Störungen wie Informationstransport zwischen Hirnarealen und somit Ursache der LRS sein.

1.2.5. Zusammenführung der Hypothesen: Das Mehrebenenmodell

Gegenwärtig ist ein Trend zu verzeichnen, dass die Unabhängigkeit der einzelnen Hypothesen zur Entstehung der Lese-Rechtschreibstörung nicht mehr aufrechterhalten werden sollte. Vielmehr hat die LRS einen biologischen Ursprung, welcher familiär gehäuft vorkommt, aber der auch durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (Turner und Rack 2004).

Die Erkenntnis, dass die Erklärungsansätze der LRS als komplexe sich gegenseitig beeinflussende Prozesse betrachtet werden sollten, vereinigt das Mehrebenenmodell der Lese-

Rechtschreibstörung von Schulte-Körne und Remschmidt (Schulte-Körne und Remschmidt 2003) und das Ursachenmodell von Frith (Frith 1998, Frith 1999). In beiden Modellen werden die in den letzten Jahrzehnten entwickelten Theorien zur Erklärung der LRS in folgende drei Ebenen:

biologische, kognitive und Verhaltensebene

vereint. Die Störungen im Bereich der biologischen Ebene bewirken Störungen auf der Ebene der Kognition, und folglich lassen sich Defizite in der Verhaltensebene nachweisen. Alle Ebenen werden durch Umwelteinflüsse moduliert. Die Summe des Ganzen äußert sich in der Lese-Rechtschreibstörung (Siehe Abbildung 4).

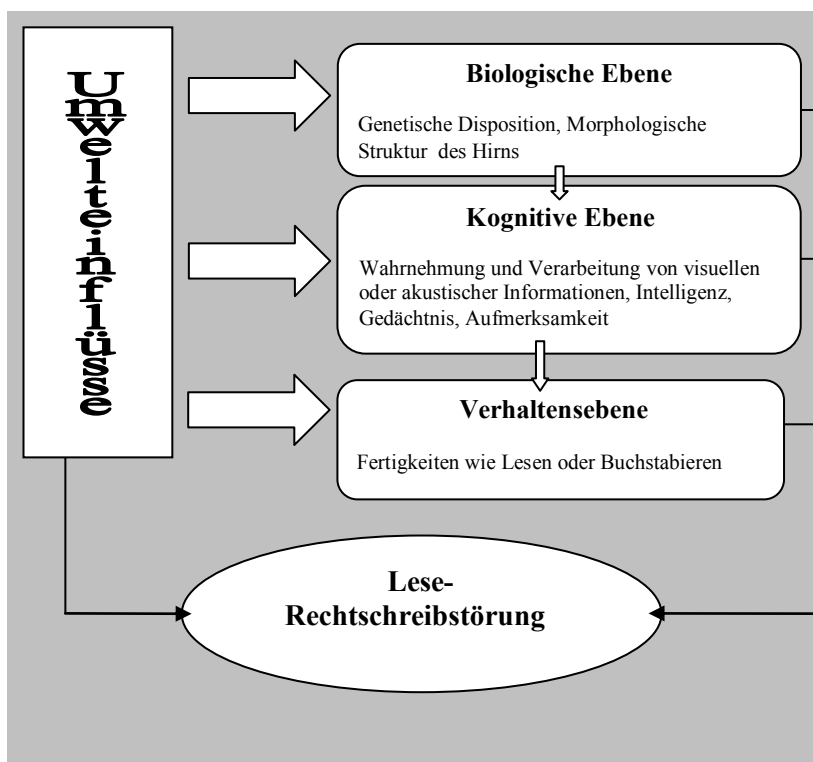


Abb. 4: Ursachenmodell der LRS (basierend auf Frith 1999 und Schulte-Körne 2003)

Die Diagnose der LRS wird anhand von Symptomen auf der Verhaltensebene gestellt. Die Symptome unterscheiden sich individuell, so ist die Störung des phonologischen Bewusstseins bei LRS variabel ausgeprägt. Darüber hinaus sind die Symptome durch Umweltfaktoren und kulturelle Einflüsse veränderbar. Frith stellt in ihrer Veröffentlichung Kriterien zusammen, die die einzelnen Hypothesen der Lese-Rechtschreibstörung erfüllen sollten:

1. Ermöglichung einer Vorhersage der Lesefähigkeit,
2. Unabhängigkeit von der allgemeinen Intelligenz,
3. Persistenz über Zeit,
4. universell und unabhängig der Sprache und
5. Nachweisbarkeit einer neurologischen Basis.

Das Mehrebenenmodell ermöglicht eine Integration der unterschiedlichen Forschungsrichtungen zur Erklärung der Lese-Rechtschreibstörung. Ramus und Kollegen demonstrieren zusammenfassend in ihrer Arbeit die vier grundlegenden Hypothesen der LRS. Dazu gehören auditorisches, visuelles, motorisches und phonologisches Defizit. Kognitive Prozesse wie Repräsentation und Verarbeitung der Sprache sind gestört und werden als phonologisches Defizit bezeichnet. Der Grund findet sich in einer angeborenen Dysfunktion bestimmter Kortexareale (z.B. parietaler posteriorer Kortex), die in phonologische Prozesse sowie Leseaufgaben integriert sind (Ramus 2003, Ramus et al. 2003). Auf zellulärer Ebene ist das M-System (Siehe Abschnitt 1.2.1.) ursächlich beteiligt. Das phonologische Defizit wird laut Ramus in allen LRS-Probanden nachgewiesen und ist vererbbar. Somit basieren Störungen des M-Systems wie auditorische und visuelle Störungen auf genetischen Voraussetzungen. Zusammenfassend folgt ein Schema, basierend auf der Studie (Siehe Abbildung 5).

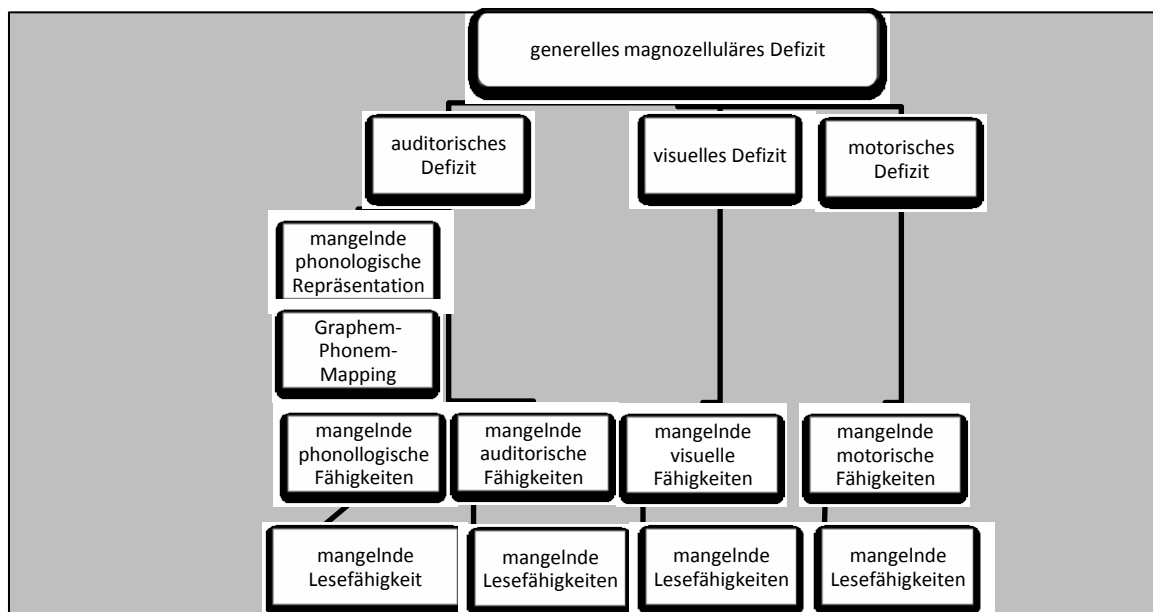


Abb. 5: Beispiel Mehrebenenmodell anhand magnozellulärer Dysfunktion nach Ramus 2003

Das Mehrebenenmodell zeigt die Vernetzung und gegenseitige Beeinflussung einzelner Ebenen und ermöglicht das Zusammenbringen der Erkenntnisse unterschiedlicher Fachgebiete wie z.B. dem Bereich der Genetik oder Morphologie während der letzten Jahre.

1.3. Lesemodelle, neurobiologische Befunde zum ungestörten sowie LRS-spezifischen Lesenetzwerk

Die Erforschung neurologischer Korrelate von erworbenen Störungen der Sprache wie z.B. nach einem Schlaganfall ermöglichten die Zuordnung von Hirnregionen zu Sprachfunktionen. So benannte Paul Broca 1861 das gleichnamige Broca-Areal nach Untersuchungen von Schlaganfallpatienten. Er stellte fest, dass die Sprachproduktion bei Beschädigung dieses Areals bei den Betroffenen gestört ist. Carl Wernicke beschrieb 1874 eine Störung der Sprachrezeption bei Zerstörung einer anderen Region, die er Wernicke-Areal nannte (Siehe Abbildung 6).

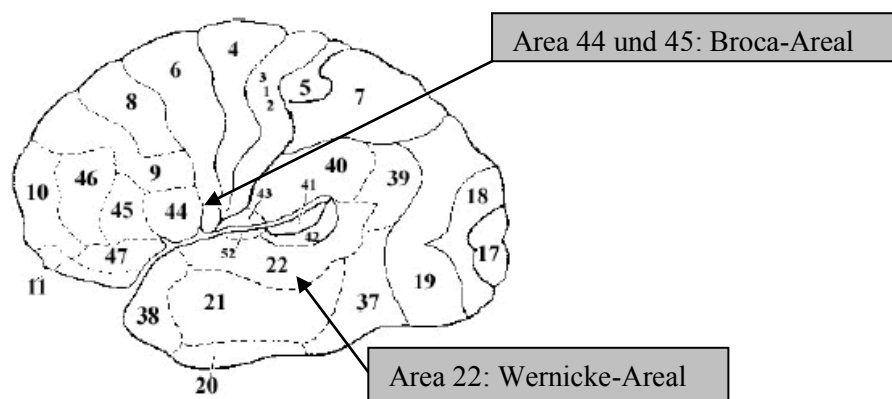


Abb. 6: Brodmann-Regionen (Ligges 2002)

Man muss das normallesende Hirn erforschen, um das Hirn und die Funktionsabläufe der Probanden mit Lese- Rechtschreibstörung zu verstehen. Mit der Erkenntnis, dass einzelnen Kortexarealen bestimmte Funktionen der Sprachverarbeitung zugeordnet werden können, entstanden die ersten Lesemodelle. Es existieren heute kognitive und neuronale Modelle des Lesens. Unter Berücksichtigung des morphologischen Schwerpunkts dieser Arbeit folgt die Erläuterung des neuronalen Modells anhand von aktuellen Studienbefunden sowie stellvertretend für kognitive Modelle das Dual Route Cascaded Modell.

1.3.1. Lesemodelle

Neurologisch-biologisches Modell – aus heutiger Sicht

Das Geschwind-Modell ist aus heutiger Sicht eine starke Vereinfachung der neurobiologischen Sprachverarbeitung. Die Regionen, die gemäß Geschwind-Modell am Sprachverständnis und –produktion beteiligt sind wie z.B. Gyrus temporalis superior links und posteriorer Anteil des Gyrus frontalis inferior links und die weiteren Regionen wie Gyrus angularis links, motorischer Kortex und Lobus occipitalis gelten als die Hirnareale, die im Wesentlichen in der Sprachverarbeitung integriert sind.

Durch Befunde, die mittels neuer Forschungstechniken wie z.B. der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) erhoben wurden, wurde das neurobiologische Modell nach Geschwind überarbeitet. Einerseits zeigte sich, dass die Verarbeitungsprozesse der Sprache nicht auf einzelne Hirnareale, die das Geschwind-Modell benannte, begrenzt sind und andererseits werden vorher nicht beschriebene Hirnareale wie z.B. Kleinhirn oder Thalamus während der Sprachanalyse aktiviert. Weiterhin ist die Sprachverarbeitung kein serieller Prozess. Es kommt vielmehr zur gleichzeitigen Aktivierung unterschiedlicher Hirnareale. Somit ist eine effiziente Verarbeitung des einkommenden Reizes möglich. Sprache besitzt kein eigentliches Endorgan wie z.B. das Auge beim Sehen. Der Analyseprozess von gehörter und schriftlicher Sprache ist ein Zusammenspiel neuronaler Netzwerke, die auf die Verarbeitung visueller oder auditorischer Stimuli spezialisiert sind, und dem motorischen System. Obwohl Hören, Sprechen, Lesen oder Schreiben unterschiedliche Reize sowie Verarbeitungsschritte benötigen, aktivieren sie bei Teilaufgaben (wie z.B. phonologischer Analyse) gleiche Kortexareale.

Heute weiß man, dass Sprache auch andere Regionen integriert, z.B. Kleinhirn und Cuneus. Price und Kollegen untersuchten dabei lautes Lesen (Lautproduktion und auditorischer Reiz), leises Lesen (ohne Mundbewegungen) sowie Mundbewegungen ohne Lautproduktion (Frackowiak et al. 2004). Dabei stellten sie fest, dass bei allen drei Aufgaben folgende Regionen aktiviert wurden: bilaterale occipital-temporale Kortexareale und Regionen, die sie der Sprachproduktion zuordneten, wie sensomotorische Regionen, Kleinhirnregionen, supplementäres motorisches Areal (SMA), linker Thalamus und hinterer Anteil des linken Gyrus temporalis superior. Beim leisen Lesen zeigten sich trotz Anforderung, keine Mundbewegungen durchzuführen, Aktivierungen in artikulatorischen Bereichen des Hirns. Dies interpretierten die Forscher als mögliche Automatisierungsprozesse des Lesens.

Mundbewegungen führten zu bilateralen Signalen im sensomotorischen Kortex und bilateralen Insulae. Der zusätzliche Stimulus des Hörens beim lauten Lesen führte zu bilateraler Aktivierung eines Bereiches des Gyrus temporalis superior (Price 2000). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass keine Aktivierungen des Gyrus angularis und großer Anteile des Gyrus frontalis inferior beobachtet werden konnten. Viele Aktivierungen, ausgenommen der hintere Anteil des Gyrus temporalis superior, sind bilateral zu beobachten. Weiterhin sind Hirnareale des schriftlichen und gehörten Sprachverarbeitungsprozesses nicht nur spezifisch im Rahmen von Sprachanalyseprozessen aktiv. Kortexareale sind in unterschiedlichen neuronale Netzwerken integriert. Aber ebenfalls können gleiche Aufgaben von unterschiedlichen Regionen des Hirns übernommen werden.

Zusammenfassend sind keine spezialisierten Regionen des Lesens definierbar. Der Verarbeitungsprozess der Schriftsprache integriert Hirnabschnitte gemäß des Geschwind-Modells und anderer Systeme, wie das der Motorik. Die Erkenntnisse aktueller Studien über einzelne Regionen in der Sprachverarbeitung und deren mögliche Funktionen werden in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Region	Neuronale Funktion bzw. Aktivierung während bestimmter kognitiver Aufgaben zur Sprach- und Schriftsprachverarbeitung
Gyrus frontalis inferior/Broca incl. BA 44/45	Wortbetrachtung, Reimbeurteilung bei visuell präsentierten Buchstaben, auditorische Aufgaben wie Verständnis von nicht nativer, aber verständlicher Sprache, auditorisches „phonem monitoring“, semantische Verarbeitung eines Satzes (BA45/4), syntaktische Prozesse (BA44), Arbeitsgedächtnis
Gyri temproalis transversi/Heschl	Satzverständnis
Anteriorer Anteil des Gyrus temporalis superior	morphologisch-syntaktische Verarbeitung
Posteriorer Anteil des Gyrus temporalis superior	Integration syntaktischer und semantischer Informationen
Gyrus temproalis medius	semantische Prozesse
BA 22/42 (Wernicke Areal)	auditorische „phonem monitoring“ Aufgaben, visuell phonologische Entscheidungsaufgaben, visuelle Wortbedeutungsaufgaben, visuelle Worterkennung, Verständnisfunktionen beim Hören von verständlicher und nichtverständlicher Sprache, phonologisches Dekodieren, verbales und nonverbales Gedächtnis
Gyrus angularis	Aufgaben zur Unterscheidung von Phonemen, Kurzzeitgedächtnis bei visuell präsentierten Buchstaben, Wortbetrachtung, Wort und „Non-Word“-Lesen, auditorische Aufgaben wie lexikalische/semantische Funktionen oder Verständnisfunktionen beim Zuhören von nicht nativer, aber verständlicher Sprache
Gyrus fusiformis	Worterkennung, bei Störung Auftreten von „Gesichtsblindheit“
Hippocampus	visuell lexikalische Entscheidungsaufgaben, visuelle Aufgaben wie Strukturlernen oder Wiedererkennung, verbale oder nonverbale Gedächtnisaufgaben, Worterinnerungsprozess
Thalamus	Worterkennung, bei Störung Auftreten von Jargonsprache, verbale Paraphasien, Dysathrie und Dysphasien (Bhatnaga und Mandybur 2005)
Gyrus fusiformis	Worterkennung
Putamen	visuelle Objektbenennung, lautes Lesen, komplexe Fingerbewegung, verbale Produktion (z.B. Objektbenennung oder Lesen), passives Anschauen von Einzelwörtern
Kleinhirn	Benennen oder Buchstabieren, kognitive Aufgaben, phonologische Prozesse, Situationen mit Aufmerksamkeitsbedarf oder bei Problemlösung

Tab. 4: Hirnregionen und ihre Aktivierung bei bestimmten kognitiven Aufgaben zur Sprach- und Schriftverarbeitung (Binder et al. 1995, Binder et al. 1997, Binder 2000, Démonet und Thierry 2001, Grigorenko 2001, Eckert 2004)

Dual Route Cascaded Modell

Das Dual Route Cascaded Modell (Siehe Abbildung 7) oder auch Modell der zweifachen Zugangswege wurde 1978 von Coltheart entworfen (Klicpera und Gasteiger-Klicpera 1998). Je Bekanntheitsgrad eines Wortes existieren zwei Wege für dessen Erlesen. Diese werden als lexikalischer und sublexikalischer Weg bezeichnet (Perfetti 2000, Zigmond et al. 1999, Pinel 1997, Gringorenko 2001, Chang 2003).

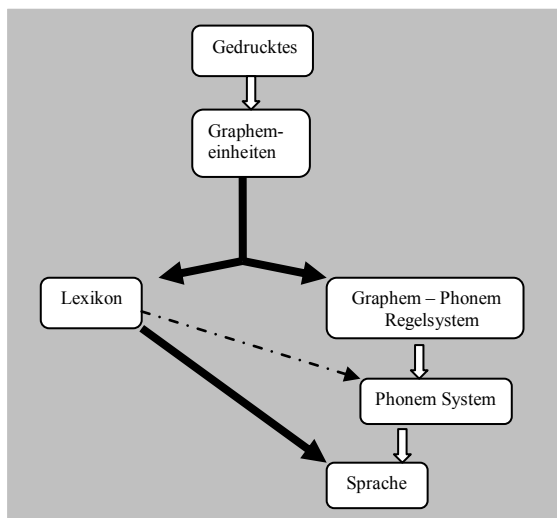


Abb. 7: Dual Route Modell (vereinfacht) zum lauten Lesen (Coltheart et al. 2001)

Der lexikalische Zugang beruht auf einem Vergleich des orthographisch kodierten Wortes mit einem Eintrag im mentalen Lexikon. Das heißt, dass die Aussprache des Gelesenen direkt aus dem visuellen Input der Buchstabenfolge des Wortes ermittelt wird. Demzufolge muss das Wort bekannt sein, um den direkten Zugriff auf das Lexikon (adressieren) zu ermöglichen. Dieser Weg kann auch als postlexikalische Rekodierung bezeichnet werden.

Pseudowörter oder unbekannte Wörter können nicht mit einem Eintrag im vorhandenen Lexikon verglichen werden. Sie werden über den sublexikalischen Weg ermittelt. Das bedeutet, dass mittels Buchstaben-Laut-Zuordnung das Wort schrittweise analysiert wird. Dieser indirekte Weg wird auch als sublexikalische phonologische Rekodierung bezeichnet.

1.3.2. Neurobiologische Befunde zum ungestörten sowie LRS-spezifischen Lesenetzwerk

In den vorangegangenen Abschnitt wurden Lesemodelle dargestellt. Studien zu den verschiedenen Modellen weisen Unterschiede im Vergleich von Kontroll- und LRS-Probanden auf. Im sich anschließenden Abschnitt folgen die Zusammenfassung der

Netzwerke und deren Funktionen beim ungestörten Lesen. Danach folgt die Darstellung der Unterschiede bei LRS-Probanden im Vergleich zu normalen Lesern. Schwerpunkt wird auf die Studien von Pugh, Shaywitz und deren Mitarbeiter gelegt.

Zusammenfassung Netzwerke des Lesens und deren Funktion beim ungestörten Leser

Dem Leseprozess werden drei neuronale Netzwerke der linken Hemisphäre (Siehe Abbildung 8) zugeordnet:

1. anteriores (bestehend aus u.a. IFG),
2. dorsales (bestehend u.a. aus Gyrus angularis, Gyrus supramarginalis und Wernicke Areal) und
3. ventrales (bestehend aus occipitalen und temporalen Regionen) Netzwerk.

Durch Funktionsstudien bezüglich des Lesens mit unterschiedlichen Anforderungen konnten in den jeweiligen Hirnregionen der drei Netzwerke aufgabenspezifische Aktivierungen dargestellt werden. So wird das anteriore Netzwerk bei phonemischen Artikulationsaufgaben, stillem Lesen und Benennen aktiviert.

Die dem dorsalen System zugeordneten Regionen zeigen erhöhte Aktivität bei der Analyse von Wörtern und Non-Wörtern sowie orthografischen und phonologischen Anforderungen. Diese Areale und das Zusammenspiel ihrer Aktivierungen gelten als Voraussetzung für die Analyse des Geschriebenen sowie das Lernen der Beziehung zwischen Geschriebenem (Orthografie) und Lauteinheiten (Phonologie). Aufgenommene Informationen werden in Verbindung mit lexikalisch-semanticen Hinweisen gebracht. Der Leseanfänger nutzt eher das dorsale System zur Wortidentifizierung (Ligges und Blanz 2007).

Das ventrale Netzwerk gilt als ein „schnelles“ Lesesystem, welches v.a. bei geübten Lesern verstärkte Aktivität im Zuge der Automatisierung aufweist (Ligges und Blanz 2007). Es dient als Grundlage für Verarbeitung sprachlicher Informationen bei bekannten Wörtern.

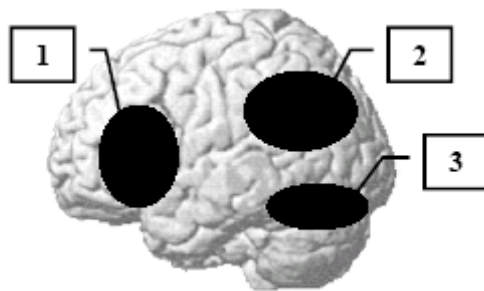


Abb. 8: Modell der neuronalen Netzwerke des Lesens (Ligges 2002, Pugh et al. 2001, Démonet et al. 2004): 1 anteriores, 2 dorsales und 3 ventrales Netzwerk

Ergebnisse der neurobiologischen LRS-Studien zum phonologischen Defizit

Die Annahme, dass Störungen in den temporo-parietalen Regionen die Lese-Rechtschreibstörung verursachen, wurde in zahlreichen Studien belegt. Insbesondere der Gyrus angularis, der als Verbindungsstelle zwischen visuellen und phonologischen Arealen der Sprachverarbeitung bezeichnet wird, steht im Mittelpunkt vieler Studien. Mittels der funktionellen Bildgebung konnte gezeigt werden, dass LRS-Probanden eine gleich bleibende sowie verminderte Aktivierung im ventralen und dorsalen Netzwerk zeigten (Shaywitz et al. 1998, Pugh et al. 2001, Rumsey et al. 1994). Im Gegensatz zu Normallesenden, die mit steigenden Anforderungen an die orthografisch-phonologische Analyse eine erhöhte Aktivität in diesen Regionen vorweisen.

Weiterhin wurde eine höhere Aktivität im Vergleich zu Kontrollen im anterioren System und in der rechten Hemisphäre verzeichnet (Pugh et al. 2000, Shaywitz et al. 1998). Dies wurde als Kompensation für mögliche Dysfunktion der dorsalen und ventralen Netzwerke interpretiert (Brunswick et al. 1999, Shaywitz et al. 1998, Démonet et al. 2004).

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Studie ist die Identifikation und Lokalisation morphologischer Unterschiede der grauen und der weißen Substanz von LRS-Probanden und Normallesenden (Kontrollen). Dazu wurden die Probanden in drei Altersgruppen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) eingeteilt. Jede Gruppe bestand aus Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung und einer normallesenden Kontrollgruppe.

Basierend auf den Kenntnissen früherer Studien wird angenommen, dass spezifische Hirnareale von Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung, die im Folgenden beschrieben werden, einen Volumenmangel der grauen Substanz im Vergleich zu Kontrollprobanden vorweisen. Dieses Defizit der grauen Substanz sollte in Regionen vorkommen, die am Leseprozess beteiligt sind (z.B. Gyrus frontalis inferior, Gyrus lingularis oder Gyrus temporalis superior). Bezüglich der weißen Substanz wurde vermutet, dass die Kontrollgruppe gegenüber LRS-Probanden ein Volumenmangel vorweist. Diese Hypothese beruht auf der in der Literatur beschriebener Überschuss an weißer Substanz in Hirnen von LRS-Personen sowie der mangelnden Vernetzung der einzelnen Hirnareale, die der Sprachverarbeitung zugeordnet sind.

Weiterhin ist bekannt, dass die LRS eine persistierende Störung ist. Demzufolge sollten morphologische Auffälligkeiten in allen drei Altersgruppen vorkommen. Diese Differenzen sollten unter Beachtung der altersspezifischen hirnmorphologischen Veränderungen gleiche Lokalisation und Ausprägung:

1. graue Substanz LRS-Probanden < grauer Substanz Kontrollprobanden,
2. weiße Substanz LRS-Probanden > weißer Substanz Kontrollprobanden

vorweisen. Das heißt, dass ein Mehr an Volumen der weißen Substanz sowie ein Mangel an grauer Substanz in den Arealen der Sprach- und Schriftsprachverarbeitung der Hirne der LRS-Probanden gegenüber den Normallesenden aller Altersgruppen nachweisbar sein sollten.

3. Methodik

3.1. Stichprobe

Insgesamt wurden 124 Probanden untersucht. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Öffentlichkeitsarbeit (z.B. Informationsblätter oder Kontakte zu therapeutischen Institutionen). Der Untersuchungsansatz wurde der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorgelegt und durch diese genehmigt. Auf Grund der Fragestellung des hirnmorphologischen Unterschieds von LRS- und Kontrollprobanden wurde die Stichprobe in drei Altersgruppen geteilt: Kinder (zweite bis fünfte Klasse), Jugendliche (sechste bis neunte Klasse) und Erwachsene (ab zehnter Klasse). Jede Altersgruppe bestand aus einer Probandengruppe mit Lese-Rechtschreibstörung und einer Kontrollgruppe.

Als Diagnosekriterium der LRS galt das Kriterium der Diskrepanz zwischen Rechtschreib- und Leseleistung und nonverbalem IQ. Zur Überprüfung der entsprechenden Kriterien wurden die folgenden Tests verwendet:

1. Weingartener Grundwortschatz Rechtschreibtest (zweite bis vierte Klasse), Westermann Rechtsschreibtest (vierte bis achte Klasse) und Rechtschreibungstest (13 Jahre bis Erwachsenenalter) zur Überprüfung der Rechtschreibleistung,
2. Züricher Lesetest zur Ermittlung der Lesefertigkeiten (für alle Altersgruppen) und
3. Standard Progressive Matrices und Advanced Progressive Matrices zum Erfassen von formallogisch-abstraktem Denkvermögen.

Die ermittelten Werte wurden in Alters- und Klassennormen überführt. Anschließend konnten sie in IQ-Werte transformiert und der Diskrepanzwert zwischen nonverbalem IQ und Rechtschreib- bzw. Leseleistung für jeden Probanden berechnet werden. Es galten folgende Einschlusskriterien für Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung:

1. Eine mindestens durchschnittliche nonverbale Intelligenz ($IQ \geq 85$)
2. Eine Rechtschreibleistung unter einem Prozentrang von 15 ($IQ \leq 85$)
3. Mindestens 1,5 Standardabweichungen Diskrepanz zwischen aktueller Rechtschreibleistung und dem nonverbalen IQ. Für Erwachsene wurde das Diskrepanzkriterium auf 2 Standardabweichungen erhöht
4. Mindestens eine Standardabweichung Diskrepanz zwischen der aktuellen Leseleistung und dem nonverbalen IQ
5. Positive Anamnese für Lese-Rechtschreibstörung in der Vergangenheit.

Für Kontrollprobanden existierten folgende Einschlusskriterien:

1. Eine mindestens durchschnittliche nonverbale Intelligenz ($IQ \geq 85$)
2. Maximal eine Standardabweichung Diskrepanz zwischen aktueller Rechtschreibleistung und dem nonverbalen IQ
3. Maximal eine Standardabweichung Diskrepanz zwischen der aktuellen Leseleistung und dem nonverbalen IQ

Als Ausschlusskriterien für alle Probanden galten Linkshändigkeit, schwerwiegende neurologische und psychiatrische Störungen (wie z.B. Depression, Hypermotorik oder Hyperkinetisches Syndrom) sowie die unkorrigierbare Beeinträchtigung von Sehen und Hören.

Die deskriptive Daten Stichprobe werden in Tabelle 5 dargestellt.

	weiblich	männlich	Gesamtanzahl	deskriptive Werte zum Alter
KK	7	14	21	Mittelwert: 10,56 Median: 10,75 Standardabweichung: 0,78
LK	7	14	21	Mittelwert: 10,38 Median: 10,5 Standardabweichung: 0,73
KJ	11	10	21	Mittelwert: 13,31 Median: 13,08 Standardabweichung: 1,22
LJ	3	14	17	Mittelwert: 13,92 Median: 14,17 Standardabweichung: 1,26
KE	11	14	25	Mittelwert: 26,21 Median: 25,17 Standardabweichung: 3,71
LE	7	12	19	Mittelwert: 26,35 Median: 24,75 Standardabweichung: 7,83

Tab. 5: Gruppenaufbau und deskriptive Angaben zum Alter der jeweiligen Untergruppen (KK: Kontrollgruppe Kinder, LK: Kinder mit LRS, KJ: Kontrollgruppe der Jugendlichen, LJ: Jugendliche mit LRS, KE: Kontrollgruppe der Erwachsenen und LE: Erwachsene mit LRS; Einheit von Mittelwert, Median und Standardabweichung: Jahre)

3. 2. Magnetresonanztomografie

Unter Ausnutzung physikalischer Prinzipien gehört die Magnetresonanztomografie (MRT) zu den verbreitetsten Untersuchungsmethoden im Bereich der In-vivo-Darstellung von Gehirnen. Die heutigen MRT–Aufnahmen ermöglichen eine frei wählbare räumliche Darstellung (je Richtung und Schnittebene) und bieten die Voraussetzung zur Erstellung von 3D-Datensätzen. Darüber hinaus ist soweit keine schädigende Strahlenbelastung zu anderen verbreiteten Methoden (z.B. Computertomografie) bekannt.

Wie oben erwähnt, beruht die MRT auf physikalischen Prinzipien. Ein Atom mit ungerader Nukleonenzahl (besonders Protonen) besitzt einen so genannten Spin (Gesamtdrehimpuls). Das heißt, es rotiert um seine eigene Achse und erzeugt somit ein magnetisches Dipolmoment. Im menschlichen Körper existieren verschiedene Atome mit entsprechender Voraussetzung (Spin, Magnetisierbarkeit). Doch zur Ausnutzung diagnostischer Zwecke spielt auch die natürliche Häufigkeit im Gewebe eine Rolle. Wasserstoffatome (H) erfüllen diese Bedingungen (Reiser und Semmler 1997).

Außerhalb eines Magnetfeldes sind diese Wasserstoffatome zufällig angeordnet. Wird nun ein von außen wirkendes Magnetfeld erzeugt, bewirkt dieses die Ausrichtung der Atome entlang dessen Achse, einerseits im antiparallelen (energiereicheren), andererseits im parallelen (energieärmeren) Zustand. Zusätzlich zu der Eigenrotation um die Spin–Achse rotieren sie um die Achse des Hauptmagnetfeldes. Dies bezeichnet man als Präzession, die Frequenz der Drehung um das Hauptmagnetfelds als Präzessionsfrequenz. Ein nun entsendeter Hochfrequenzimpuls (mit gleicher Frequenz wie die Präzessionsfrequenz) löst eine Resonanz (Mitschwingen) aus. Weiterhin versetzt es energieärmere Atome in energiereicheren Zustand (Anregung) und synchronisiert die sonst ungeordneten Protonen (gleiche Phase auf der Kreisbahn). Daraus resultiert ein Gesamtmagnetisierungsvektor, dessen Veränderung nach Abregung (Zurückfallen) gemessen wird. Das beim Zurückfallen ausgesendete Hochfrequenzsignal ist Voraussetzung für die Bilderzeugung.

Der Übergang von An- zu Abregung und die Aufhebung der Synchronisation werden als Relaxation bezeichnet und mit verschiedenen Zeitkonstanten angegeben (Kaufmann et al. 2001):

1. T1 (longitudinale Relaxationszeit, Spin–Gitter–Relaxation)

Zeitkonstante, die den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektor in Richtung des Hauptmagnetfeldes angibt (abhängig von der Gewebe-/ Gitterform) und

2. T2 (transversale Relaxationszeit, Spin–Spin–Relaxation)

Zeitkonstante, die die Abnahme der Größe des Gesamtmagnetisierungsvektors in Quermagnetisierung zum Hauptmagnetfeld beschreibt (abhängig vom äußeren Magnetfeld und Protonen/Spinbeeinflussung untereinander).

T1 hängt vom Dichtegrad der Wasserstoffatome im Gewebe ab, wobei im flüssigen Milieu die Einnahme der Ruhelage schneller erfolgt als im festen. Die gegenseitige Abstoßung der H-Atome spielt bei T2 eine Rolle.

MRT–Signale werden entsprechend der Relaxationseigenschaften gewichtet bzw. räumlich kodiert. Dazu dienen ortsabhängige unterschiedliche Präzessionsfrequenzen. Demzufolge können die empfangenen Signale verarbeitet und zu einem Bild zusammengesetzt werden. Dies geschieht mittels Computer. Die zu untersuchenden Schichten (je ca. 1-10 mm Dicke) sind in Voxel (Voxel = Volumen * Element) zusammengesetzt. Deren Signalintensität wird im entsprechenden Pixel (Bildpunkt = Picture * Element) ein Grauwert zugeordnet.

Die Signalintensität ist abhängig vom Gewebetyp (Anzahl der Protonen, T1, T2) und anderen Parametern (z.B. time of echo [TE: Zeitabstand zwischen anregendem Hochfrequenzimpuls bis zur Mitte der Auslese des Echos] oder time of repetition [TR: Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgende Anregungsimpulse]). Eine hohe Signalintensität (Hyperintensität) ist weiß dargestellt. Demgegenüber steht schwarz für geringe Intensität (Hypointensität) je Wichtung der Relaxationszeit. Somit kann die entsprechend zu untersuchende Struktur speziell dargestellt werden (Siehe Tabelle 6).

<i>T1 Wichtung</i>	<i>T2 Wichtung</i>	<i>Signalintensität</i>
Fett	Liquor Flüssigkeit	hypertens (weiß)
Liquor Flüssigkeit	Kortikalis Muskulatur	hypotens (schwarz)

Tab. 6: Signalintensitäten unterschiedlicher Gewebe bezüglich T1- und T2-Relaxation

3.2.1. Verwendete Aufzeichnungsmethode und deren Eigenschaften

Die MRT-Aufnahmen der Studienstichprobe wurden unter Verwendung eines 1.5 Tesla Philips Gyroscan ACS II angefertigt. Es ergaben sich anatomische 3D-Aufnahmen mit einer Auflösung von 256*256 zu je 192 Schichten a 1mm (sagittaler Orientierung, Pixelgröße 0,86*0,86). Aufgrund der besseren Kontrastdarstellung der Hirnstrukturen wurden T1 gewichtete Bilder mit folgenden Parametern verwendet: Relaxationszeit 15ms, Echozeit 5ms und Auslenkungswinkel 30°.

3.3 Voxelbasierte Morphometrie

Die verwendeten MRT-Bilder wurden mittels voxelbasierter Morphometrie analysiert. Diese Methode bietet die Möglichkeit, nicht nur bestimmte Strukturen, sondern vielmehr das gesamte Hirn auf anatomische Unterschiede zu untersuchen. Bevor statistische Vergleiche Voxel-by-Voxel durchgeführt werden, sollten folgende Punkte vollzogen werden (Ashburner und Friston 2000, Gaser 2001, Gaser 2005, Davatzikos et al. 2001, Wilke et al. 2002). Zusammenfassend werden die Punkte in Abbildung 9 dargestellt.

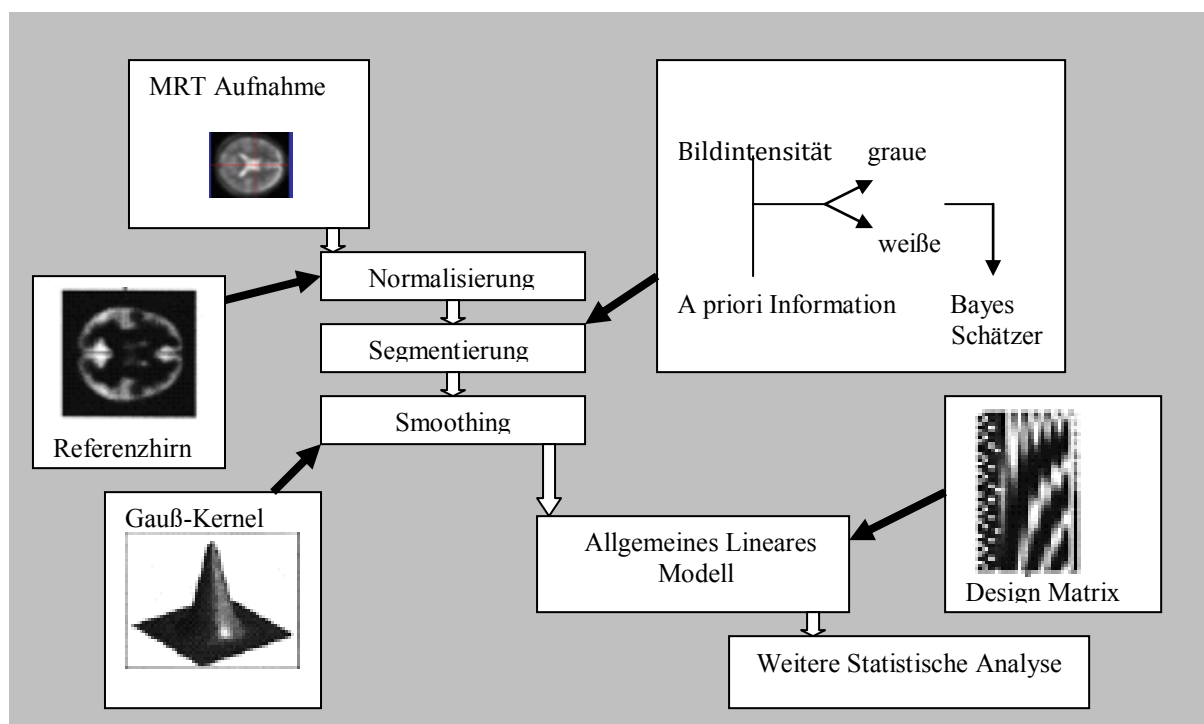


Abb. 9: Übersicht über die SPM Datenanalyse (Gaser 2001)

1. Stereotaktische (räumliche) Normalisierung

Strukturen verschiedener Gehirne stimmen nie überein. Demzufolge müssen die unterschiedlichen Bilder räumlich angepasst werden. Folgende Überlegung ist dabei wichtig. Voxelbasierte Morphometrie will Unterschiede regionaler Substanzkonzentration herausfinden. Um das möglich zu machen, müssen die natürlichen Variabilitäten der Hirngröße minimiert werden. Unter Ausnutzung anatomischer Landmarken eines Referenzsystems wird ein bestimmter definierter Raum mit standardisierten räumlichen Koordinaten geschaffen.

Eines dieser Referenzsysteme ist der Talairach – Raum. Als Nullpunkt dieses Koordinatensystems dient die Commissura anterior (CA). Zur Ausrichtung des Koordinatenraumes wird eine Linie zwischen CA und Commissura posterior benutzt. Bezug nehmend zu diesen Landmarken, kann jeder Struktur im Gehirn ein Koordinatenpaar zugeordnet werden. Dies erfolgt in Millimetern. Wie vorher erwähnt, hat jedes Hirn individuelle Abmessungen, die somit eine Normalisierung (Anpassung an Referenzsystem) notwendig machen. Man unterscheidet lineare (affine) und nichtlineare Normalisierung.

Bei der linearen Normalisierung beziehen sich die Korrekturen auf das gesamte Gehirn. Dabei kann es sich um einfache rigide (starre) Transformation (z.B. Verschiebung oder Rotation) ohne Veränderung der Größe und/oder um Änderung der Größe mittels Skalierung und/oder Scherung handeln. Bei der nichtlinearen Normalisierung werden lokale Unterschiede mittels Deformierung minimiert. Diese Anpassung kann durch unterschiedliche Methoden vollzogen werden:

manuell markierte Punkte oder
intensitätsbasierte Verfahren.

Bei zuletzt erwähnte Methode wird unter Ausnutzung der Gesamtdifferenz der Signalunterschiede eine Minimierung der Intensitätsunterschiede und somit genauere Anpassung verschiedener Bilder erreicht.

2. Segmentierung (Unterteilung)

Mittels Segmentierung wird ein Bild in seine verschiedenen anatomischen Regionen (graue Substanz, weiße Substanz und Liquor [CSF cerebrospinal fluid]) unterteilt. Auch hier existieren verschiedene Verfahren. Ein Algorithmus ist das Gaussian Mixture Modell. Hierbei wird ein Histogramm des Bildes erstellt. Das heißt, es werden verschiedene Gaußkurven (je Struktur/Substanz) den Häufigkeitsverteilungen der Bildhelligkeiten (Intensitäten) angepasst (Gaser 2005). Demzufolge repräsentiert eine solche Kurve die Wahrscheinlichkeit für das

Vorliegen der jeweiligen Teilstruktur. Der Maximalwert der Gaußkurve entspricht dem mittleren Helligkeitswert und der größten Wahrscheinlichkeit.

Weiterhin wird eine zweite Information (a priori Information) einbezogen, um eine Verbesserung der Segmentierung zu erreichen. Das Vorwissen über stereotaktische Verteilung der Strukturen und der Wahrscheinlichkeitskurven werden mittels Bayes-Schätzer verknüpft.

3. Smoothing (Glätten)

Smoothing bedeutet, dass das geglättete Voxel die durchschnittliche Konzentration seiner festgelegten Umgebung beinhaltet. Dies ermöglicht ein Filter (Gauß-Kernel), der die Größe der Voxelumgebung definiert (FWHM [Full width at half maximum], 12mm in dieser Studie).

Obwohl somit die Bildschärfe reduziert wird, können störende Frequenzen (z.B. Hintergrundrauschen) zugunsten des Signalanteils reduziert und nicht exakte räumliche Normalisierung kompensiert werden (Ashburner und Friston 2000). Die sich anschließende statistische Analyse wird im folgenden Kapitel erklärt.

Zusammenfassend kann also die Aussage getroffen werden, dass die voxelbasierte Morphometrie ermöglicht eine Untersuchung großer Stichproben mit relativ geringem Rechenaufwand für die oben beschriebenen Punkte. Weiterhin bietet dieses Verfahren die Möglichkeit, Zusammenhänge psychometrischer Variablen und morphologischer Veränderungen herauszufinden (Kaufmann und Auer 2002, Gaser 2005). Die voxelbasierte Morphometrie stellt somit eine wichtige Methode der heutigen Hirnforschung dar.

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der MRT-Aufnahmen wurde nach im Vorfeld beschriebener Bildbearbeitung mittels SPM2 durchgeführt. Die voxelweise Analyse erfolgte unter Verwendung des Allgemeinen Linearen Modells (ALM). Zur Ermittlung signifikanter Volumendifferenzen der grauen Substanz zwischen Kontrollen und Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung wurde ein T-Test in den jeweiligen Altersgruppen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) verwendet. Die gewonnenen statistischen Abbildungen ermöglichen für die einzelnen Bildpunkte eine Aussage über signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau, p-Wert) innerhalb der zu vergleichenden Gruppen (LRS vs. Kontrollen). Dabei werden auf Grund der hohen Anzahl der Voxel Clusterlevel festgelegt (k-Wert). Dieser Wert beinhaltet eine bestimmte Anzahl an Voxeln, die morphologische Unterschiede vorweisen.

Zur Reduzierung des falsch positiven Tests (Fehler 1. Art) wurde eine Korrektur mittels der im SPM verfügbaren False Discovery Rate (FDR) durchgeführt. Unter Beachtung, dass Voxel auf Grund der vorangegangenen Bearbeitungsschritte wie Smoothing nicht als unabhängig zu angrenzenden Voxeln betrachtet werden kann, hat sich diese Methode durchgesetzt, um das endgültige korrigierte Ergebnis darzustellen.

4. Ergebnisse

Nach entsprechender Vorbereitung erfolgte die Durchführung des T-Tests (zunächst mit Signifikanz von $p < 0,01$ [unkorrigiert]) für die jeweiligen Untergruppen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene). Es zeigte sich, dass der Vergleich zwischen Probanden mit LRS und Kontrollprobanden bei Jugendlichen und Erwachsenen keine signifikanten Unterschiede vorweisen, weder im Bezug auf einen Volumenunterschied der grauen noch der weißen Substanz. Mit dieser Erkenntnis wurde für eine explorative Analyse ein niedriger Schwellenwert und eine Ausdehnung von $k=596$ verwendet. Die Ergebnisse der Analyse für die graue Substanz sind in Abbildung 10 dargestellt.

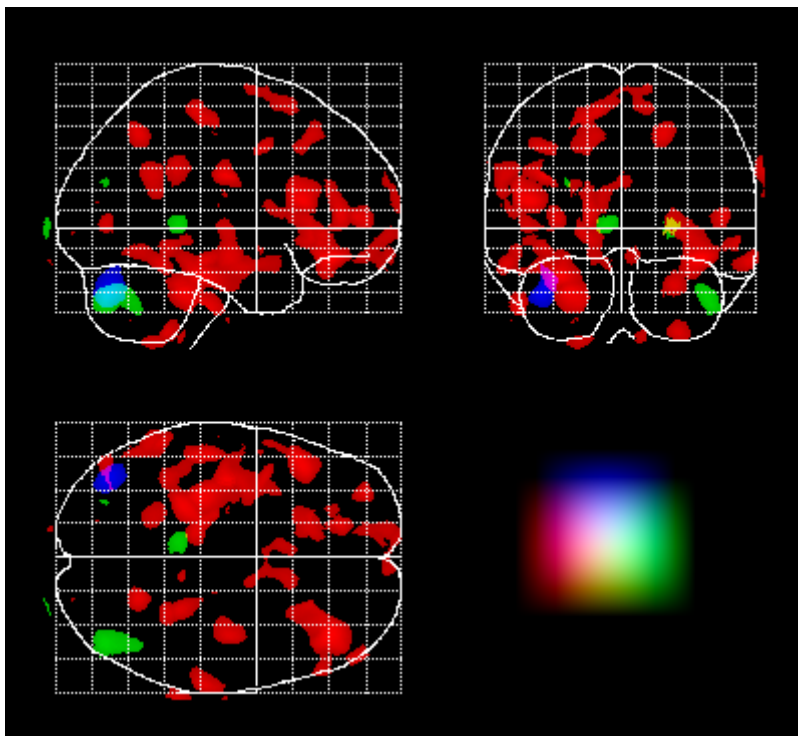


Abb. 10: Darstellung der maximum intensity projection (MIP) der grauen Substanz der jeweiligen Altersgruppen Kinder (rot), Jugendliche (grün) und Erwachsene (blau) LRS > Kontrollen

Kinder zeigten bei dem verwendeten Schwellenwert im gesamten Hirnbereich diffus verteilt Cluster, in denen Volumenunterschiede in der grauen Substanz gegenüber Kontrollen zu verzeichnen sind. Die Regionen schließen große Anteile des Frontalhirns, Temporallappen sowie okzipitale Bereiche ein. Im Vergleich der Gruppe der jugendlichen Probanden mit LRS im Vergleich zu Kontrollprobanden präsentierten sich bei niedrigem Schwellenwert Cluster in der grauen Substanz im Bereich des Cerebellums rechts und mediale Anteile des

Temporallappens. Der Gruppenvergleich der Erwachsenen identifizierte ein Cluster der grauen Substanz, welches im Cerebellum links lokalisiert ist.

Unter Berücksichtigung der mangelnden Signifikanz der Ergebnisse innerhalb der Altersgruppen der Jugendlichen und der Erwachsenen auf ein korrigiertes Niveau wurden die sich anschließenden Analysen auf ein korrigiertes Niveau ausschließlich für die Gruppe der Kinder vorgenommen. Die nachstehenden Abschnitte beschreiben die Regionen, die ein Volumenunterschied der morphologischen Strukturen des Hirns innerhalb der Altersgruppe der Kinder zeigen. Dabei erfolgt die Einteilung in graue und weiße Substanz sowie die Beachtung des Vergleichs des Volumenunterschieds einerseits Kontrollprobanden größer Kinder mit LRS und andererseits Kontrollprobanden kleiner Kinder mit LRS.

4.1. Graue Substanz

4.1.1. Graue Substanz LK > KK

Für den Kontrast Kinder mit LRS vs. normallesende Kinder fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der grauen Substanz. Es existieren keine Regionen der grauen Substanz mit signifikantem Volumenmangel von Kontrollprobanden im Vergleich zu altersgleichen Kindern mit Lese-Rechtschreibstörung.

4.1.2. Graue Substanz KK > LK

Zunächst erfolgte die Testung der Kinder (T-Wert $p=0.01$, Ausdehnung $p<0.05$, $k>2324$, unkorrigiert) für den Kontrast normallesende Kontrollprobanden vs. Probanden mit LRS. Es zeigten sich größere Volumen der grauen Substanz bei normallesenden Kindern in Clustern im Bereich des Frontallappens beidseits, Parietallappens rechts sowie Übergang vom Okzipital- zum Temporallappen rechts. Diese Cluster entsprechen folgenden anatomischen Regionen. Die Cluster im Frontallappen lassen sich rechts dem Gyrus frontalis superior, Pars orbitalis des Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius sowie Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior zuordnen. Der links gefundene Cluster gehört zum Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior. Ein Cluster im Bereich Übergang des Okzipital- und Temporallappens liegt im Bereich des Gyrus fusiformis, welcher dem Gyrus occipitotemporalis lateralis rechts entspricht. Der zweite Cluster lässt sich dem Gyrus

lingualis zuordnen. Dieser ist auch als Gyrus occipitotemporalis medialis rechts bekannt. Zuletzt zeigte sich eine Region im Bereich des Parietallappens rechts. Dieser Cluster konnte dem Precuneus zugeordnet werden. Die Ergebnisse für den Kontrast KK > LK sind in Abbildung 11 dargestellt.

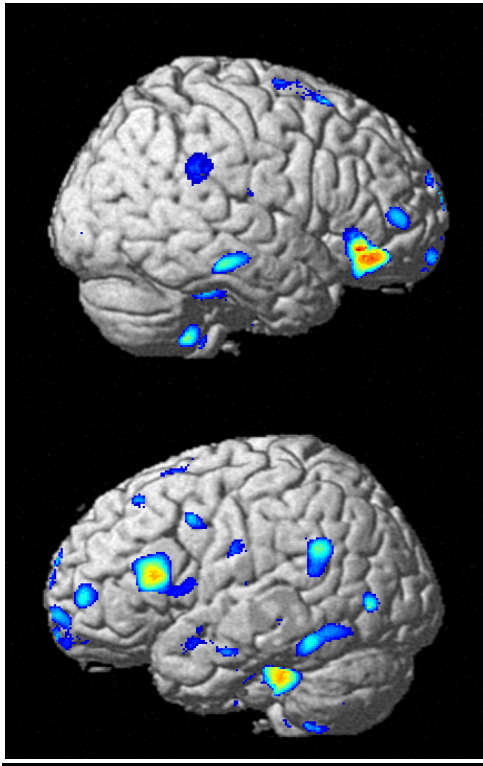
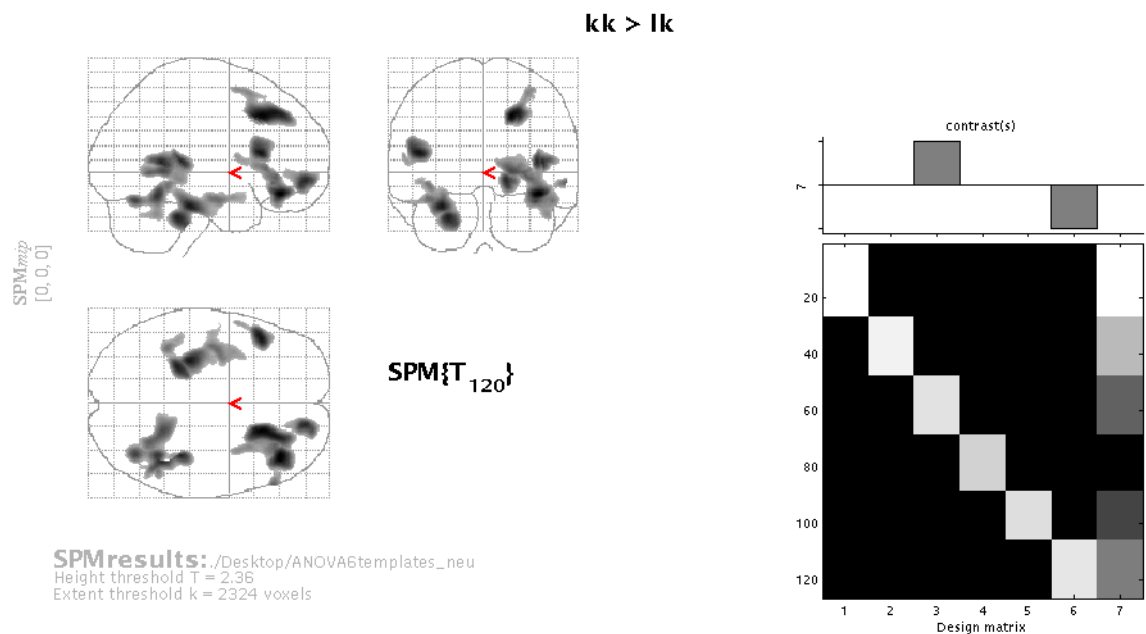


Abb. 11: Darstellung von signifikanten Regionen (T-Wert $p=0.01$, Ausdehnung $p<0.05$ unkorrigiert, $k>2324$) der grauen Substanz in Altersgruppe der Kinder mit Volumenmangel der LK vs. KK

Im nächsten Schritt erfolgte die Testung erneut für den Kontrast normallesende Kontrollprobanden vs. Probanden mit LRS mit einer statistischen Korrektur für multiple Vergleiche (T-Wert $p=0.01$, Ausdehnung $p<0.05$ korrigiert, $k>7872$). Es präsentierten sich drei Cluster in denen die Kontrollkinder ein größeres Volumen der grauen Substanz gegenüber den Kindern mit LRS zeigten. Ein Cluster konnte dem Kleinhirn links zugeordnet werden. Die anderen Regionen lagen im Bereich des okzipitotemporalen Übergangs, welches dem Gyrus fusiformis links entspricht. Der dritte Cluster lässt sich der Medianseite des Temporallappens links zuordnen. Bezeichnet wird diese Region als Gyrus parahippocampalis. Zusammenfassend werden die Ergebnisse des korrigierten Vergleichs der grauen Substanz in der Abbildung 12.



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			voxel-level						x,y,z (mm)		
p	c	p _{corrected}	k _E	p _{uncorrected}	p _{FWE-corr}	p _{FDR-corr}	T	(Z _{max})	p _{uncorrected}				
0.008	7	0.210	5366	0.005	0.705	0.253	3.95	3.82	0.000	40	37	-15	
					1.000	0.253	3.13	3.06	0.001	30	34	-2	
					1.000	0.253	3.10	3.04	0.001	59	32	-7	
		0.250	5060	0.007	0.761	0.253	3.90	3.77	0.000	20	23	41	
					0.864	0.253	3.78	3.67	0.000	23	32	42	
					1.000	0.253	2.82	2.77	0.003	32	15	56	
		0.734	2942	0.030	0.870	0.253	3.77	3.66	0.000	-46	23	14	
					1.000	0.253	2.66	2.62	0.004	-57	5	12	
					1.000	0.253	2.59	2.55	0.005	-55	11	7	
		0.026	9031	0.001	0.914	0.253	3.71	3.60	0.000	-29	-27	-24	
					0.952	0.253	3.63	3.53	0.000	-26	-37	-31	
					0.939	0.253	3.32	3.24	0.001	-20	-30	-35	
		0.071	7259	0.002	0.945	0.253	3.65	3.55	0.000	38	-34	8	
					0.949	0.253	3.64	3.54	0.000	42	-48	7	
					0.989	0.253	3.48	3.39	0.000	38	-51	-17	
		0.882	2362	0.048	0.965	0.253	3.60	3.50	0.000	16	55	-6	
					1.000	0.253	2.61	2.57	0.005	18	42	0	
		0.617	3357	0.022	0.999	0.253	3.31	3.24	0.001	20	-48	1	
					1.000	0.253	3.14	3.07	0.001	28	-57	0	
					1.000	0.254	2.54	2.50	0.006	32	-48	2	

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.36, p = 0.010 (1.000)
Extent threshold: k = 2324 voxels, p = 0.050 (0.890)
Expected voxels per cluster, <k> = 595.769
Expected number of clusters, <c> = 2.21
Expected false discovery rate, <= 0.26

Degrees of freedom = [1.0, 120.0]
Smoothness FWHM = 12.7 13.3 12.5 (mm) = 12.7 13.3 12.5 (voxels)
Search vol: 1846844 cmm; 1846844 voxels; 828.1 resels
Voxel size: [1.0, 1.0, 1.0] mm (1 resel = 2124.62 voxels)

Abb. 12: Volumenunterschiede in der grauen Substanz für den Kontrast KK > LK (signifikante Regionen und deren Talairachkoordinaten, T-Wert p=0.01, Ausdehnung p<0.05 korrigiert, k>7872)

In der Tabelle 7 werden die einzelnen Cluster der grauen Substanz mit deren Zuordnung zu entsprechenden anatomischen Regionen des Hirns zusammengefasst.

Koordinaten	Zugeordnete Region	Seite
p<0.05 korrigiert, k>7872		
-29 -27 -24	Gyrus fusiformis (entspricht Gyrus occipitotemporalis lateralis)	links
-29 -27 -24	Gyrus parahippocampalis	links
-29 -27 -24	Cerebellum	links
p<0.05 unkorrigiert, k>2324		
20 23 41	Gyrus frontalis superior	rechts
16 55 -6	Gyrus frontalis superior, Pars orbitalis	rechts
20 23 41	Gyrus frontalis medius	rechts
-46 23 14	Gyrus frontalis inferior , Pars triangularis	links
40 37 -15	Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis	rechts
20 -48 1	Precuneus	rechts
38 -34 8	Gyrus fusiformis (entspricht Gyrus occipitotemporalis lateralis)	rechts
20 -48 1	Gyrus lingualis (entspricht Gyrus occipitotemporalis medialis)	rechts

Tab. 7: Zusammenfassung der Talairachkoordinaten und anatomische Lokalisation der Defizite der morphologischen grauen Substanz von LK vs. KK mit Volumenüberschuss der Kontrollprobanden

4.2. Weiße Substanz

4.2.1. Weiße Substanz KK > LK

Für den Kontrast der weißen Substanz von Kinder mit LRS vs. Kindern der Kontrollgruppe fanden sich keine signifikanten Volumenunterschiede. Es existieren keine Regionen weißer Substanz mit signifikantem Volumenmangel von LRS-Kindern im Vergleich zu altersgleichen Kontrollprobanden.

4.2.2. Weiße Substanz LK > KK

Die Testung der weißen Substanz mit der Annahme eines Volumenüberschusses von LRS-Kindern vs. Kontrollkindern zeigte Unterschiede im Bereich des dorsalen Anteils des Corpus callosum, welches dem Splenium sowie Anteilen des Isthmus entspricht. Weiterhin stellten sich die Verbindungsanteile der Bahnen zwischen parietalen und temporalen Lappen dar. Diese entsprechen dem corticospinalen Trakt (Corona radiata superior) sowie Corona radiata posterior (corticopontine Trakt). Das Ergebnis wird in Abbildung 13 zusammengefasst.

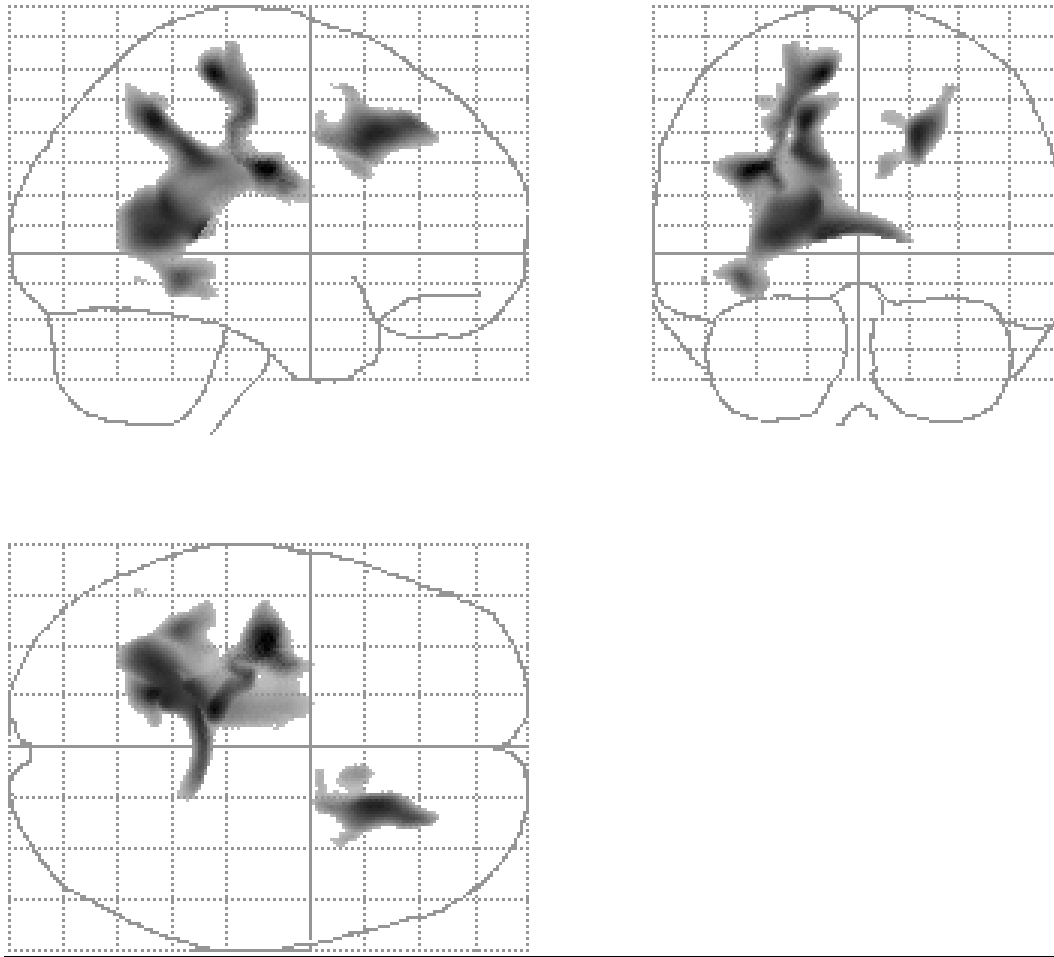


Abb. 13: Volumenunterschiede der weißen Substanz für den Kontrast LK > KK (T-Wert $p < 0.01$ unkorrigiert, $p < 0.05$ Ausdehnung korrigiert, $k > 6121$)

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Abbildung 14 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der Analyse der Gruppe der Kinder mit LRS und Kontrollprobanden gleicher Altersgruppe der grauen und weißen Substanz nach Korrektur. Wobei ein Volumenüberschuss der weißen Substanz der Probanden mit LRS gegenüber der Kontrollkinder dargestellt wird. In der grauen Substanz besteht ein Volumenmangel der LRS Kinder gegenüber der gleichaltrigen Kontrollprobanden.

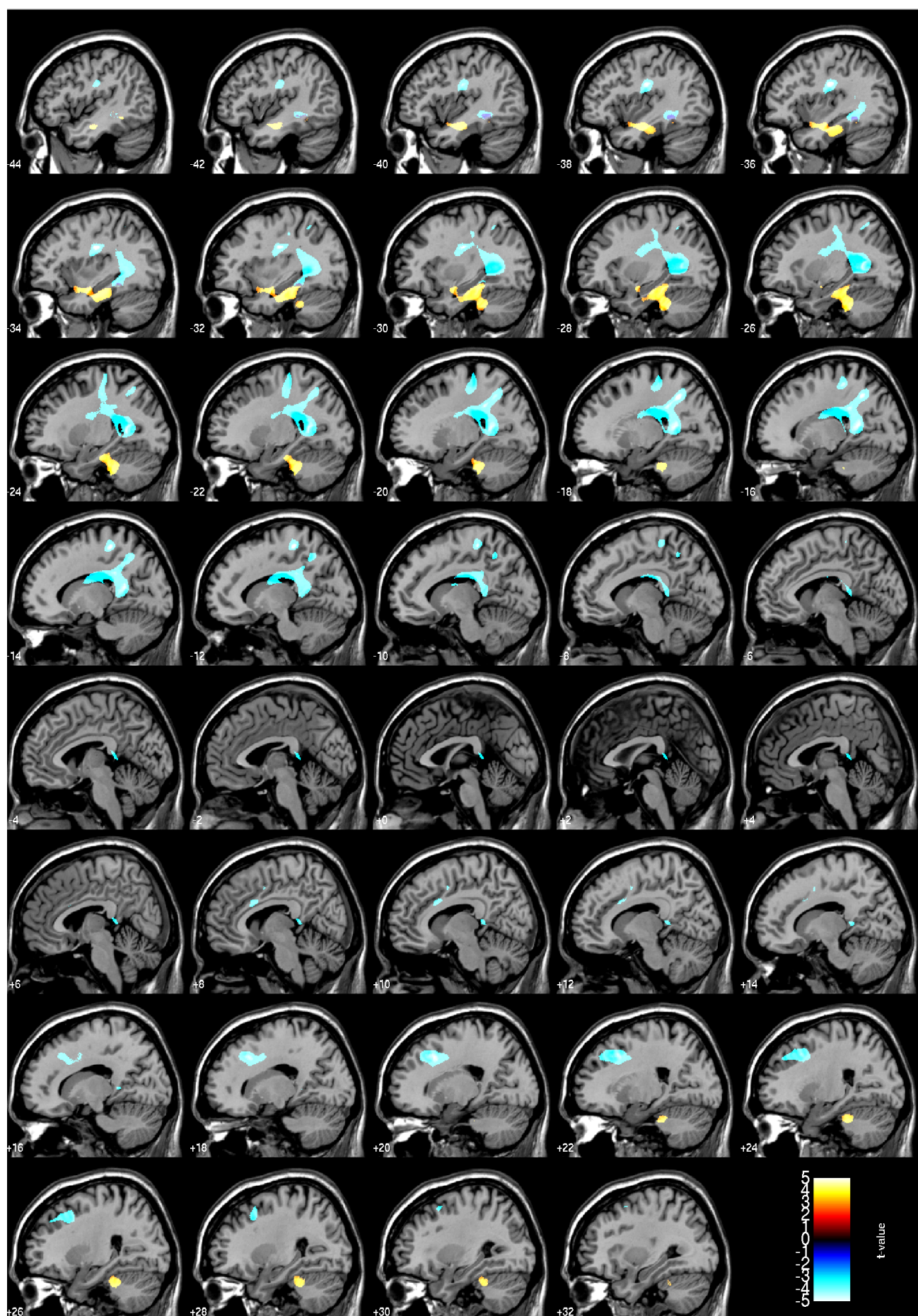


Abb. 14: Volumenunterschiede der grauen Substanz (Rot-/Gelbtöne) für den Kontrast $KK > LK$ und Volumenunterschiede der weißen Substanz (Blautöne) für den Kontrast $LK > KK$ unter Verwendung $p < 0.05$ unkorrigiert, $k < 2324$; Die Schnittebene ermöglicht eine bessere Visualisierung der gefundenen Cluster und deren Lokalisation im Hirn. Die jeweiligen Farbtöne repräsentieren den T-Wert (siehe Legende).

5. Diskussion

In dem Kapitel der Einleitung zeigen sich eine Vielfältigkeit der Lese-Rechtschreibstörung und ihrer Symptome, welches sich z.B. in der eingeschränkten höheren Leistung des Hirns (phonologische Aufgabenbewältigung) äußert. Eine Interpretation der gewonnenen Ergebnisse ist somit erschwert.

5.1. Zusammenfassung der Gruppenanalysen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen hinsichtlich der grauen Substanz

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse ergaben das Folgende. In der jeweiligen Altersgruppe der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit Lese-Rechtschreibstörung im Vergleich zu deren altersgleichen Kontrollgruppe zeigten sich keine Regionen mit Volumenüberschuss der grauen Substanz (GS/GM) zugunsten der LRS-Probanden. Dieses Ergebnis stimmt mit einer Vielzahl von Studien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit LRS überein (Eckert et al. 2005, Eckert et al. 2003, Eliez et al. 2000, Leonard et al. 2001 und Brown et al. 2001). Jedoch fand die Arbeitsgruppe von Silani im linken Gyrus temporalis medialis posterior (BA 37) ein Volumendefizit an grauer Substanz bei der erwachsenen Kontrollgruppe gegenüber den gleichaltrigen Probanden mit LRS. Der Überschuss an GS der Gruppe der Personen mit Lese-Rechtschreibstörung korreliert mit Einschränkung der Leistung beim Lesetest. Sie schlussfolgerten, dass der Unterschied durch Veränderungen des mikroskopischen Aufbaus (z.B. Ektopien und/oder Dysplasien) verursacht wird. Dies wurde in früheren Studien von Galaburda und Kollegen beschrieben (Silani et al. 2005). Die vermuteten Ektopien und Dysplasien bewirken eine Abweichung von strukturellen Vernetzungen zu benachbarten Hirnarealen (Rosen et al. 2000). Daraus resultiert, dass angrenzende Regionen des Gehirns Strukturveränderungen wie einen Volumenmangel der GS vorweisen. Silanis Studie konnte ein Volumenmangel an grauer Substanz im Hirn der LRS-Probanden des linken Gyrus temporalis superior, welcher benachbart zur BA 37 ist, nachweisen. Somit unterstützt die Substanzverminderung der Region des linken Gyrus temporalis medialis posterior die vermuteten mikroskopischen Strukturunterschiede im linken Gyrus temporalis medialis. Es existieren weitere Studien, die ein Volumenmangel der grauen Substanz von jugendlichen und erwachsenen Normallesenden gegenüber Probanden mit LRS nachgewiesen haben (Green et al. 1999, Pennington et al. 1999, Kronbichler et al.

2008, Vinckenbosch et al. 2004). Die gefunden Regionen variieren in den Studien und sind z.B. im Gyrus praecentralis bilateral, Gyrus frontalis superior links oder Precuneus lokalisiert. Das Mehr an grauer Substanz in den genannten Regionen wurde verschieden interpretiert. Einerseits könnte es ein Kompensationsmechanismus für mangelndes phonologisches Bewusstsein und somit Funktionalität sein. Wie ist dies gemeint? Praezentrale Hirnareale sind im Prozess der Sprachproduktion aktiv. Bei Probanden mit LRS konnte eine Überaktivierung dieses Areals im Vergleich zu Kontrollen gezeigt werden (Dietz et al. 2005). „Innere“ Artikulation von Wörtern lokalisiert in den praezentralen Regionen der GS ermöglicht das Erlesen bei vermindertem phonologischem Bewusstsein wie bei LRS nachgewiesen. Eine Überaktivierung und ein Mehr an grauer Substanz in dieser Region könnte somit eine Kompensationsfolge sein. Andererseits besteht die Annahme, dass ein Volumenüberschuss an grauer Substanz ein Ausdruck von veränderten Verknüpfungen und somit eingeschränkter Funktionalität ist (Eckert et al. 2005). Eine Überaktivierung kann Ausdruck von Inhibition oder Aktivierung sein und gibt keine Auskunft über Effektivität der Funktionalität. Das heißt, dass ein Mehr an GS ist nicht gleichzusetzen mit einer höheren Aktivität sowie Funktionalität. Eine erhöhte Aktivität der GS der Regionen mit Volumenüberschuss bei LRS Probanden kann als Kompensationsversuch interpretiert werden. Trotzdem bleibt ungeklärt, ob die Strukturveränderung der GS Ursache oder Folge ist und welche Auswirkung sie auf kognitive Funktionen wie Lesen haben.

Betrachtet man die Abbildung 10 der explorativen Untersuchung (niedriger Schwellenwert) aller drei Altersgruppen, so können folgende Areale bei der Annahme des Kontrastes der grauen Substanz LRS Probanden < Kontrollen in der jeweiligen Altersgruppe beschrieben werden: Kinder zeigen eine diffuse Clusterverteilung in der gesamten grauen Substanz (z.B. bilateral frontal, temporal und okzipital). In der Gruppe der Jugendlichen zeigten sich je ein Cluster der GS im Kleinhirn rechts und medialen Temporallappen links. Erwachsene zeigten eine Volumendifferenz der GS zugunsten der Kontrollgruppe im Kleinhirn links. Aufgrund der Tatsache, dass diese Ergebnisse auf einem statistischen Niveau ohne Korrektur für multiple Vergleiche beobachtet wurden, muss man bei der Interpretation der Ergebnisse mit Vorsicht vorgehen. Bei höherem Schwellenwert konnten in der Gruppe der Jugendlichen und der Gruppe der Erwachsenen kein Cluster beobachtet werden, das signifikante Effekte für den Kontrast GS der LRS-Probanden kleiner der Kontrollgruppe aufwies. Dies steht in Kontrast zu Studien, die Volumenmangel der GS in der Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen nachweisen konnten (Brown et al. 2001, Kronbichler et al. 2008, Grigorenko 2001, Beaton

2004, Silani et al. 2005). Die Ergebnisse dieser zwei Altersgruppen finden Beachtung in den folgenden Abschnitten der Diskussion.

In der Gruppe der Kinder beim Vergleich GS der LK < KK sind bei einem höheren Schwellenwert ohne Korrigieren Hirnareale rechts im Bereich des Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Precuneus, Gyrus occipitotemporalis medialis sowie lateralis und Gyrus frontalis inferior beidseits nachweisbar. Nach Korrigieren zeigt sich ein Volumenunterschied in der grauen Substanz zugunsten der Kontrollkinder im Bereich des linken Gyrus occipitotemporalis lateralis (Gyrus fusiformis), Gyrus parahippocampalis und Kleinhirn. Die einzelnen Regionen werden in den sich anschließenden Abschnitten erläutert.

Gyrus fusiformis

Kronbichler und Kollegen weisen im Rahmen ihrer Studie folgende Ergebnisse vor. Untersucht wurden Jugendliche zwischen 14 und 16 Jahren. Bei zunächst explorativer Testung zeigten sich Cluster der grauen Substanz bezüglich größeres Volumen in Kontrollprobanden gegenüber der LRS-Gruppe im linken Gyrus parietooccipitalis, Gyrus temporalis superior, rechten Gyrus temporalis medialis, Precuneus und Gyrus cingulate posterior. Nach Erhöhung des Schwellenwertes stellten sich signifikante Ergebnisse im Bereich der GS Gyrus fusiformis beidseits, Gyrus supramarginalis rechts und Kleinhirn beidseits dar. Laut Testung korreliert der Volumenunterschied der genannten Hirnareale mit der Leseleistung. In Funktionsstudien konnte beobachtet werden, dass der Gyrus fusiformis links bei Objektbenennung, orthografischen Reizen, phonologischer Bearbeitung von auditorischen Reizen und der Verknüpfung von Orthografie und Phonologie eine wichtige Rolle spielt (Cohen et al. 2004, Kronbichler et al. 2008). Weiterhin soll die „visual word form area“ (VWFA) im Bereich des linken Gyrus fusiformis lokalisiert sein (Pugh et al. 2000 und 2001). Man geht davon aus, dass eine der ersten Verarbeitungsschritte beim Lesen visueller Natur ist. Die Buchstabenzusammensetzung der Wörter wird als ein geordnetes Netzwerk abgebildet, welches als „visual word form“ (VWF) bezeichnet wird (Cohen et al. 2002). Bei Patienten mit Verletzung der grauen Substanz des linken Gyrus fusiformis beobachtet man Funktionsdefizite des Aufbaus des VWF. Bei Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung ist eine Minderaktivierung dieser Region wiederholt nachweisbar (Shaywitz et al. 2002, Paulesu et al. 2001, Dietz et al. 2005). Morphologisch zeigte sich ein Volumenmangel im Gyrus fusiformis links von LRS-Kindern im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollprobanden. Dies könnte auf Grund der zuvor genannten Studien als Ursache für eine gestörte Funktionalität

und somit veränderte Leseleistung bei LRS-Personen interpretiert werden. Das heißt, wie im Mehrebenenmodell beschrieben (Siehe Kapitel 1.2.5.) können sich morphologische Veränderungen der grauen Substanz des Gyrus fusiformis (biologische Ebene) auf höhere Funktion wie Schriftsprachverarbeitung/VWFA (kognitive Ebene) auswirken und resultieren schließlich einer verminderten Leseleistung (Verhaltensebene) bei LRS-Probanden. Es folgt ein Beispiel. Wie im vorangegangenen Kapitel 1.3.2. beschrieben, existiert ein dreiteiliges Lesenetzwerk (dorsales, ventrales und anteriores Lesenetzwerk). Der Gyrus occipitotemporalis lateralis gehört zu dem ventralen Anteil. Dieser schnelle Weg wird vor allem bei vertrauten (familiären) Wörtern aktiviert (Fiez et al. 1999, Cohen et al. 2000, Paulesu et al. 2000, Dietz et al. 2005). Mit zunehmendem Alter und gesteigerter Leseleistung steigt die Aktivierung (Pugh et al. 2001). Wie steht das im Zusammenhang zum morphologischen Volumenmangel der grauen Substanz in Kindern mit LRS im Vergleich zu Kontrollkindern, wie in dieser Studie nachgewiesen? Wenn bereits auf morphologischer Ebene ein Mangel in der Gruppe mit Lese-Rechtschreibstörung nachzuweisen ist, kann somit eine Minderaktivierung (Funktionseinschränkung) verursacht sein. Der Zugriff auf den schnellen Leseweg ist somit gestört, und es resultiert daraus eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit, wie sie bei LRS-Probanden nachzuweisen ist. Auf Grund der Persistenz der LRS sollte der Nachweis in allen drei Altersgruppen erfolgen, was hier nicht gegeben ist. Demgegenüber existieren Studien von erwachsenen und jugendlichen mit LRS, die ein Volumenmangel an grauer Substanz gegenüber Kontrollen im Gyrus fusiformis erbrachten (Kronbichler et al. 2008, Brown et al. 2001). Das heißt, dass ein fehlender Nachweis in der Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen auf Grund von Faktoren, wie z.B. Gruppengröße oder Strukturveränderungen des Hirns durch Reifung und spezifische Übungen, vorhanden ist. Dies aber nicht verallgemeinert werden kann.

Zusammenfassend ist das Defizit an GS im Bereich des Gyrus fusiformis nicht gleichzusetzen mit Störung der Funktionalität, da eine Korrelation bisher in keiner Studie nachgewiesen wurde.

Gyrus parahippocampalis

Morphologische Unterschiede der grauen Substanz des Gyrus parahippocampalis links bei LRS-Kindern gegenüber Normallesenden wurden bisher nicht beschrieben. Laut zahlreichen Funktionsstudien des normalen Lesevorgangs wird eine Aktivierung des genannten Areals beim Umgang mit Schriftsprache erwähnt. Der Gyrus parahippocampalis steht in Verbindung

zu retrosplenialen Kortexarealen sowie Hippocampus und Thalamus. Das Netzwerk soll in Gedächtnisaufgaben involviert sein (Binder et al. 1997, Dietz et al. 2005). Der bestehende Volumenmangel an GM im parahippocampalen Areal links kann als eine eingeschränkte Ressource für Gedächtnisaufgaben interpretiert werden. Das Resultat ist ein gestörter Leseablauf. Insbesondere der Schriftspracherwerb bei Kindern profitiert von Gedächtnisfunktionen. Das Üben von phonologisch-orthografischen Korrespondenzen fördert den Aufbau eines lexikalischen „schnellen“ Weges (Pugh et al. 2001, sowie Kapitel 1.2.2./1.3.). Die mangelnde Kapazität (Mangel an grauer Substanz) bedingt einen ungenügenden Aufbau der schnellen Route und somit Symptome der LRS. Folgerichtig verursachen Störungen der biologischen Ebene wie Volumendefizit der GS fehlerhafte höhere Funktionen wie phonologische Bewusstheit und Lesen (kognitive/Verhaltensebene), was das Mehrebenenmodell widerspiegelt.

Der fehlende Nachweis von Unterschieden im Volumen der grauen Substanz bei jugendlichen und erwachsenen LRS-Probanden könnte als Kompensationsmechanismus diskutiert werden. Einerseits reifen Hirnstrukturen. Andererseits beweisen Studien einen Einfluss von Therapie auf Hirnaktivität und Morphologie. Die Plastizität des Hirns kann mit gezieltem Training beeinflusst werden (Eden et al. 2003, Shaywitz et al. 2003 und 2002). Demzufolge können Training und Alterung des Hirns den fehlenden Nachweis innerhalb der Altersgruppen erklären.

Gyrus lingualis

Der Gyrus occipitotemporalis medialis (Gyrus lingualis) gilt als zentrale Verarbeitungsstelle für orthografische Informationen (Demonet und Thierry 2001). Komplexe visuelle, farbliche, taktile und bewegliche Stimuli modulieren seine Aktivität. Laut Studien spielt der Gyrus lingualis eine Rolle bei schnellen semantischen Bearbeitungsaufgaben und phonologischer Wiederaufnahme (Price 1998). Gegen die Annahme der linkswärtigen Lateralisierung von Sprachverarbeitung beobachten Studien bilaterale Aktivierung des Gyrus lingualis beim Leseprozess (Binder et al. 1997, Cohen et al. 2002, Demonet und Thierry 2001, Shaywitz et al. 2002, Brunswick et al. 1999, Dietz et al. 2005). Morphologische Veränderungen können, wie bereits in der vorangegangenen Diskussion zum Gyrus fusiformis und Gyrus parahippocampales, Basis für Störung der Funktionalität und somit Ursache der Lese-Rechtschreibstörung sein. Der Nachweis von rechtsseitigem Volumenmangel innerhalb der Gruppe der LK im Vergleich zu Kontrollkindern lässt zwei Interpretationsansätze zu:

Erstens ist die Annahme der linksseitigen Sprachlateralisierung veraltet. Funktionsstudien zeigen, dass Normallesende bilateral aktivierte Regionen vorweisen (Dietz et al. 2005, Binder et al. 1995). Somit hat der Volumenmangel der GS im Bereich des rechten Gyrus lingualis ebenfalls Auswirkung auf Funktionalität des Sprachnetzwerkes. Zweitens existiert die Meinung, dass trotz der bilateralen Sprachaktivierung linksseitige Areale (wie der Gyrus lingualis links) dominant sind. Somit kann der rechtsseitige Gyrus lingualis als Ersatzareal bei Störungen links eingesetzt werden. Es ist eine Form der Kompensation, welches auch als „Rechtsshift“ bezeichnet wird (Cohen et al. 2001, Kronbichler et al. 2008). Der beobachtete Volumenmangel im Gyrus lingualis rechts bei Kindern mit LRS stört den angestrebten Kompensationsmechanismus. Funktionsstudien zeigen eine verminderte Aktivität bei LRS-Probanden im Vergleich zu Kontrollen (Silani et al. 2005, Eckert et al. 2004 bilateral, Brunswick et al. 1999 rechtsseitig, Shaywitz et al. 2002 bilateral). Schlussfolgernd ist die mögliche Minderaktivierung und der in dieser Studie nachgewiesene Volumenmangel an grauer Substanz im rechten Gyrus lingualis der LK ein möglicher Beweis für Störung des Sprachnetzwerkes und somit ursächlich für die LRS. Offen bleibt die Frage, ob das beobachtete Defizit am Volumen der grauen Substanz Ursache oder Folge der Lese-Rechtschreibstörung ist. Weiterhin ist fraglich, welche Auswirkung morphologische Auffälligkeiten auf die Funktion haben.

Precuneus

Ein weiteres Cluster der grauen Substanz mit Kontrast $KK > LK$ ist im Precuneus lokalisiert. Eine bilaterale Aktivierung dieses Hirnareals ist bei Aufgaben im semantischen Bereich dokumentiert (Binder et al. 1997). Morphologische Volumenauffälligkeiten der GS bei LRS wurden bisher erst einmalig beschrieben. Kronbichler und Kollegen wiesen einen Volumenüberschuss an grauer Substanz im Precuneus bei Jugendlichen mit LRS nach (Kronbichler et al. 2008). Aufgrund der fehlenden Signifikanz hatte das Ergebnis keinen Bestand und war explorativ. Wegen der Beteiligung des Precuneus im Sprachnetzwerk kann der Mangel in der GM bei Kindern mit LRS gegenüber Kontrollen ursächlich für die Lese-Rechtschreibstörung sein. Das heißt (wie zuvor beschrieben), dass eine Störung der biologischen Ebene (GS des Precuneus) sich auf die kognitive sowie Verhaltensebene (Aufgaben der Semantik) auswirken kann.

Frontallappen

Mehrere Cluster bei der Annahme des Volumenmangels der GS der Kinder mit LRS gegenüber Kontrollprobanden der gleichen Altersgruppe lokalisieren sich im Frontallappen. Die gefunden Hirnregionen waren auf der rechten Hemisphäre im Bereich des Gyrus frontalis superior, medius und inferior zu finden. Lediglich ein Areal links im Bereich Pars triangularis zeigte ein Volumenmangel der GS der LK gegenüber der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse stimmen mit einer Vielzahl von Studien überein (Brown et al. 2001, Eckert et al. 2005, Vinckenbosch et al. 2004, Eckert et al. 2003, Robichon et al. 2000). Phonologische Prozesse führen zu einer beidseitigen Aktivitätssteigerung frontal (Dietz et al. 2005, Binder et al. 1997, Shaywitz et al. 2003). Verbindungen zum Kleinhirn, Insula, parietalen Operculum und Gyrus temporalis superior ermöglichen die phonologische Repräsentation bei der Sprachverarbeitung (Eckert et al. 2004). Das beschriebene Netzwerk der Hirnareale ermöglicht somit die Graphem-zu-Phonem-Konversion (Fiebach et al. 2002). Demzufolge spielt insbesondere der Gyrus frontalis inferior (IFG) eine entscheidende Rolle beim Lesenlernen (Siehe Tabelle 2). Er gehört zum anterioren Lesenetzwerk, welches für die zuvor genannte Konversion (orthografisch-phonologisch) in der Schriftsprachverarbeitung verantwortlich ist. Wie bereits erwähnt wurde, ist die Aktivierung bei normallesenden Kindern und LRS-Probanden beidseits. Jedoch beobachtet man vor allem eine Überaktivierung im rechtsseitigen IFG bei jugendlichen und erwachsenen LRS-Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe (Shaywitz et al. 2002 und 2003, Pugh et al. 2000 und 2001). Dieses Phänomen bei Personen mit Lese-Rechtschreibstörung wurde als Kompensationsversuch des gestörten dorsalen Netzwerkes interpretiert (Siehe Kapitel 1.2.2. und 1.3.). Was hat die nachgewiesene funktionelle Auffälligkeit mit der Morphologie der grauen Substanz des Frontallappens zu tun?

Es deutet alles darauf hin, dass ein Volumenmangel im Gyrus frontalis inferior eine mögliche Ursache der LRS ist. Eine Störung auf neuronaler Ebene (biologische Ebene), wie der Volumenmangel der grauen Substanz bei LRS-Kinder beweist, kann folglich höhere Funktionen wie z.B. mangelnde phonologische Fähigkeiten (kognitive Ebene) hervorrufen. Insbesondere der Volumenmangel an GM im IFG bilateral bei Kindern mit LRS lässt vermuten: Erstens im Vergleich zu Normallesenden besteht ein Mangel an grauer Substanz. Die Region ist für die orthografisch-phonologische Konversion mitverantwortlich. Da Kinder im Schriftspracherwerb auf die Funktion zurückgreifen, ist die Voraussetzung eines Umgangs mit der Schriftsprache bereits auf biologischer Ebene im Vergleich zu Kontrollprobanden

eingeschränkt. Zweitens besteht die Möglichkeit des zuvor beschriebenen Rechtsshiftes (Abschnitt Gyrus lingualis der Diskussion) und somit Kompensation des mangelnden Volumens der GS des linken IFG. Dessen Funktionalität ist durch mangelnde Struktur im rechten IFG nur ungenügend realisierbar.

Der fehlende Nachweis eines Volumenmangels der grauen Substanz im Bereich des IFG in der Gruppe der jugendlichen und erwachsenen LRS-Gruppe gegenüber der Kontrollprobanden kann wie folgt erklärt werden. Kinder nutzen verbale und orthografische Netzwerke bilateral beim Umgang mit der Schriftsprache. Erst mit zunehmendem Alter und steigenden Fähigkeiten entwickelt sich ein lateralisiertes und je Stimuli (oral/schriftlich) spezialisiertes Sprachnetzwerk (Eckert et al. 2004). Gezielte Trainingsmaßnahmen und Reifung modulieren die Ausbildung des Netzwerkes (Shaywitz et al. 2003). Somit könnte in der Gruppe der Erwachsenen und Jugendlichen eine Reifung und Kompensation stattgefunden haben, die den fehlenden Nachweis des Volumenmangels im Bereich des IFG erklären.

Die sich beim Kontrast LK < KK darstellenden Cluster der GS im Gyrus frontalis superior und medialis rechts stimmen mit keiner gefundenen Studien überein. Diese Hirnareale des Frontallappens werden funktionell verschiedenen kognitiven Funktionen zugeordnet. Unter anderem dienen sie auch als Assoziationskortex und modulieren die motorische Sprachproduktion. Mit dem Wissen, dass Kinder auf Grund einer unreifen Fähigkeit und unzureichenden Spezialisierung bilaterale Areale aktivieren, sind mangelnde GM im rechten Frontallappen wiederum ein Störfaktor bei der optimalen Entwicklung und einen sicheren Umgang mit der Schriftsprache. Insbesondere die Areale des Gyrus praecentralis und BA 6, BA 47/45 oder Operculum (BA 44/46) werden bei LRS-Probanden mit zunehmendem Anspruch phonologischer Aufgaben rekrutiert (Dietz et al. 2005, Vinckenbosch et al. 2004, Brunswick et al. 1999). Interpretiert wird die Aktivierung dieser Hirnregionen als Kompensationsmechanismus bei mangelnder Funktionalität. Unter Verwendung „innerer“ Artikulation werden sublexikalische Prozesse genutzt, um phonologische Anforderungen zu lösen. Zusammenfassend führt das mangelnde phonologische Bewusstsein (phonologische Defizithypothese, Siehe Kapitel 1.2.2) kompensatorisch zur Aktivierung frontaler Hirnareale des ventralen Lesenetzwerkes. Unter Verwendung orthografisch-phonologischer Konversion mittels Artikulation wird das Problem gelöst (Dietz et al. 2005). LRS-Kinder mit mangelndem phonologischem Bewusstsein nutzen den eben beschriebenen Prozess beim Schriftspracherwerb. Ein Mangel an grauer Substanz im frontalen Kortex bedeutet somit einen Mangel an Ressourcen, die für einen sicheren Umgang mit der Schriftsprache und den Leseerwerb unerlässlich sind.

Temporallappen

In der Gruppe der Jugendlichen sowie der Gruppe der Kinder mit LRS zeigten sich bei niedrigem Schwellenwert im Temporallappen ein Volumenmangel der grauen Substanz zugunsten der Kontrollgruppe. Die Untersuchung wurde explorativ durchgeführt. Jedoch existieren eine Vielzahl von Studien, die sich mit Funktion und Morphologie dieses Hirnareals bei Personen mit LRS befassen (Duara et al. 1991, Rumsey et al. 1992, Leonard et al. 1993, Brunswick et al. 1999, Georgiewa et al. 1999, Green et al. 1999, Grigorenko et al. 2001, Habib et al. 2000, Beaton 2004). Insbesondere das Planum temporale (PT) links des Gyrus temporalis superior (Region hinter Heschl's Gyrus) steht im Mittelpunkt der Untersuchungen. Die Region ist das Kernstück des Wernicke-Areales (Eckert et al. 2004) und somit wichtiges Teilstück des Sprachnetzwerkes. Eine Asymmetrie links zu rechts soll Ausdruck der zuvor angenommenen Sprachlateralisierung sein. Eine fehlende Links-Rechts-Asymmetrie des PTs wird als Ursache für Sprachverarbeitungsstörung gewertet. Mit diesem Hintergrundwissen entstanden zahlreiche Studien zur LRS zum Beweis der fehlenden Asymmetrie im Bereich des Planum temporale (Larsen et al. 1990, Galaburda et al. 1985, Duara et al. 1991). Neuere Studien konnten die morphologische Auffälligkeit der nichtvorhandenen Asymmetrie dieser Region der GS von LRS-Probanden nicht nachweisen (Leonard et al. 1993, Eckert et al. 2003, Eckert und Leonard 2000, Rumsey et al. 1997, Best und Demb 1999, Preis et al. 1998, Robichon et al. 2000). Die anfängliche Überzeugung, dass eine fehlende Asymmetrie Marker der LRS ist, gilt heute als überholt. Trotzdem konnten Untersuchungen zu morphologischen und funktionellen Aspekten Unterschiede von Normallesenden und Probanden mit LRS im Bereich temporal zeigen (Rumsey et al. 1997, Pugh et al. 2000, Brunswick et al. 1999, Grigorenko et al. 2001, Eckert et al. 2000 und 2003, Brown et al. 2005, Vinckenbosch et al. 2004, Robichon et al. 2000, Brambati et al. 2004). Die Befunde zusammenfassen ergibt sich Folgendes:

1. In den Studien zur Sprachverarbeitung wurde gezeigt, dass beidseits die PT/Gyrus temporalis superior aktiv bei der sprach- und nichtsprachlichen Klangverarbeitung, lautem und leisem Lesen beteiligt sind (Demonet und Thierry 2001, Binder et al. 1999). Sie sind Teil des „dorsalen Stream“ und für lexikalische Fähigkeiten zuständig (Siehe Abschnitt 1.3.1.). Sie sind jedoch nicht spezifisch und werden bei verschiedenen Aufgaben aktiviert. LRS-Probanden zeigten eine Minderaktivierung dieses Areals im Vergleich zu Normallesenden (Rumsey et al. 1992 und 1997, Brunswick et al. 1999, Georgiewa et al. 1999, Shaywitz et al. 1998, Eden et al. 2004, Dietz et al. 2005). Dies bedeutet eine Störung des

indirekten/sublexikalischen Weges bei LRS (Dual Route Modells, Siehe Kapitel 1.3.1.) und somit mangelnde Fähigkeiten beim Umgang mit Geschriebenem.

2. Studien zu morphologischen Unterschieden im Bereich des Temporallappens an LRS-Probanden konzentrierten sich vor allen auf spezifische Areale wie dem PT unter Vernachlässigung anderer angrenzenden Regionen. Die Studien wurden vor allen an Erwachsenen mit Lese-Rechtschreibstörung durchgeführt, so dass die Übertragung auf andere Altersgruppen wie der der Kinder nur unter Vorbehalt vorgenommen werden kann.

3. Volumenunterschiede der grauen Substanz temporal von LRS-Personen gegenüber von Kontrollprobanden sind heterogen. Es folgt ein Beispiel. Silani und Kollegen beobachteten einen Volumenmangel der grauen Substanz links medial im Temporallappen von erwachsenen LRS- gegenüber Kontrollprobanden. Dorsal des gefunden Areals zeigt sich ein weiterer Volumenunterschied. Hier zeigten jedoch LE ein Mehr an grauer Substanz. Funktionell bestand eine Minderaktivierung temporal medial und inferior bei Leseaufgaben und Bildbenennung. Die Erkenntnis des Funktionsdefizit der LRS-Probanden und dem Nachweis einer negativen Korrelation zwischen Lesescore und der gefunden Region der GS führten zu der folgenden Interpretation: Ektopien und Dysplasien sind Ursachen der Volumenmangels bei der erwachsenen LRS-Gruppe. Die mikroskopischen Auffälligkeiten bewirken eine mangelnde Vernetzung einzelner Hirnareale, die zur Bearbeitung sprachlicher Informationen genutzt werden. Dadurch kommt es zur Ausbildung von Atrophien der einzelnen Regionen des Hirns des LRS-Probanden, die im Verarbeitungsschritt der Sprachanalyse integriert sind (Siehe auch Eckert et al. 2005). Die Funktionsdefizite sind umso ausgeprägter, je stärker mikroskopische Veränderungen vorhanden sind.

Schlussfolgernd kann man folgendes festhalten. Durch Veränderungen der biologischen Ebene im Bereich des Temporallappens, wie hier bei Kindern mit LRS gezeigt, kann es zu Störungen in der Funktionalität kommen (kognitive Ebene) und dies sich in Symptomen der LRS äußern. Der Temporallappen ist ein wichtiger Knotenpunkt im Sprachnetzwerk (Siehe Kapitel 1.2.4. und 1.3.1.). Zu Beachten sind jedoch die fehlenden Studien bezüglich Kindern mit LRS, deren Funktionalität des PT sowie die morphologischen Voraussetzungen der grauen Substanz.

Kleinhirn

In der Gruppe der Erwachsenen und Jugendlichen beobachtet man lediglich im explorativ durchgeführten Vergleich des Volumenunterschiedes der grauen Substanz mit Kontrast

LRS < Kontrollprobanden jeweils ein Cluster im Bereich des Kleinhirns (Erwachsene links, Jugendliche rechts). Nach Erhöhung des Schwellenwertes und Korrektur zeigt sich jedoch nur innerhalb der Gruppe der Kinder ein Volumenmangel an grauer Substanz gegenüber der Kontrollgruppe im Bereich des Cerebellums links. Andere Studien konnten ebenfalls Volumenunterschiede im Vergleich LRS- und Kontrollprobanden im Kleinhirn nachweisen (Eckert et al. 2003, Kronbichler et al. 2008, Brown et al. 2001, Eckert et al. 2005, Brambati et al. 2004). Eckert und Kollegen untersuchten Kinder mit LRS und Kontrollprobanden. Volumenunterschiede mit Kontrast der GS LK < KK beobachteten sie im Lobus anterior rechts (Eckert et al. 2003 und 2005). Sie interpretierten es als Beweis für zuvor in Funktionsstudien gezeigte rechtsseitige Aktivitätsminderung bei LRS-Probanden und folglich als eine Störung des phonologischen Netzwerkes frontal-cerebellär. Die Arbeitsgruppe um Kronbichler beschäftigte sich mit Jugendlichen im Alter von 14 bis 16 Jahren. Im Kleinhirn anterior bilateral zeigten LRS-Probanden ein Defizit an grauer Substanz gegenüber der Kontrollgruppe (Kronbichler et al. 2008). Weiterhin beobachteten Brown und Mitarbeiter bei Untersuchungen erwachsener Probanden einen Volumenmangel im Bereich der grauen Substanz bilateral im Lobus semilunaris (Brown et al. 2001). Die Mangel der GS im Kleinhirn bei der LRS-Gruppe galt als Beweis für eingeschränkte kognitive Fähigkeiten und Lernmöglichkeiten, die vom Cerebellum mitgestaltet werden. Eine weitere Untersuchung der Morphologie an Probanden mit LRS zwischen 13 und 73 Jahren ergaben Hinweise auf bilateralen Volumenmangel der GS im Bereich der Kerne des Kleinhirns (Brambati et al. 2002). Aufgrund der bekannten Rolle im Funktionskreislauf des Lesens (wie Augenbewegung und Schriftsprachverarbeitung, Siehe Kapitel 1.2.4. und 1.3.) waren die Funde aller Studien ein morphologisches Korrelat zu vorhandenen Funktionsdefiziten des Kleinhirns bei LRS. Wiederum zeigt sich eine Störung der biologischen Ebene, die sich auf Eben der Kognition sowie Verhaltensebene äußert.

Weitere morphologische Studien beobachteten eine atypische Asymmetrie der GS (links > rechts) bzw. Symmetrie beider Kleinhirnhemisphären von männlichen erwachsenen LRS-Probanden gegenüber Kontrollen, welche eine rechts > links Asymmetrie besitzen (Rae et al. 2002, Leonard et al. 2001). Die fehlende oder entgegengesetzte Asymmetrie bei Personen mit Lese-Rechtschreibstörung interpretierten sie vergleichend zu der fehlenden linkswärtigen Asymmetrie im Bereich des Planum temporale (Siehe Abschnitt 1.2.4. Temporallappen), welches lange Zeit als morphologischer Beweis für Sprachstörung bei LRS galt. Das Kleinhirn als Ursache der LRS?

Das Cerebellum, welches früher als zentraler Knotenpunkt für motorische Aufgaben bezeichnet wurde, gehört nach heutiger Sicht in eine Vielzahl von Funktionsnetzwerken. Es ist u.a. mit frontalen Hirnarealen (Broca-Areal) verbunden (Eckert et al. 2004, Middleton und Strick 2001, Nicolson 2001). Neben Planen, Koordinieren sowie Erlernen von Bewegungsabläufen aktivieren Prozesse wie beispielsweise das passive Zuhören, das verbale Arbeitsgedächtnis betreffend, das Lernen, das Reimen und die Automatisierung von phonologischen oder verbalen Aufgaben das Kleinhirn (Levisohn 2000, Ackermann et al. 2000, Riva 2000, Fulbright et al. 1999). Vor allem die rechte Hemisphäre scheint dafür verantwortlich zu sein, wie funktionelle Untersuchungen und Studien an Patienten mit Tumoren zeigten (Riva und Giorgi 2000, Nicolson et al. 1999 und 2001, Eckert et al. 2003, Demonet und Thierry 2001, Grigorenko 2001). Andere Studien zeigten eine bilaterale Aktivierung des Cerebellum (Fiez und Petersen 1998, Brunswick et al. 1999). Es existieren Aktivierungsunterschiede zwischen Normallesenden und LRS. Beim Pseudo- und Wortlesen, bei der Wortbenennung sowie beim Lesen beobachtete man bei erwachsenen Untersuchten mit LRS eine Minderaktivierung der linken Hemisphäre im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Brunswick et al. 1999, McCrory et al. 2000). Motorische Auffälligkeiten und phonologische Defizite treten gehäuft bei LRS-Probanden auf (Nicolson et al. 2001). Eine Verbindung zwischen Kleinhirn, dessen Funktionalität und kognitive Fähigkeiten stellt die cerebelläre Defizithypothese her (Siehe Abbildung 1 und Kapitel 1.2.3.). Das Modell dient als mögliche Erklärung für Ursachen der LRS. Folgende Überlegungen zur vorhandenen cerebellären Defizithypothese:

Das Kleinhirn ist beteiligt an motorischen Kontrollaufgaben und reguliert somit Artikulation und das Schreiben. Weiterhin hat es eine bedeutende Rolle bei Automatisierungsprozessen wie Lesen oder Lernen. Die Folgen sind gestörtes Erlernen von Graphem-Phonem-Korrespondenzen und Defizite der phonologischen Repräsentation (Ramus et al. 2003). Die Bedeutung, insbesondere für Kinder mit LRS, soll im nächsten Abschnitt geklärt werden.

Die Longitudinalstudie von Viholainen zeigte, dass Kinder aus Familien mit LRS eine verzögerte motorische Entwicklung aufwiesen. Weiterhin hatten sie im Vergleich zu den Kontrollprobanden einen geringeren Wortschatz sowie einen mangelnden Satzbau (Viholainen et al. 2002). Wie steht das im Zusammenhang zur cerebellären Defizithypothese? Kinder müssen systematisch Graphem-Phonem-Korrespondenzen erlernen (Siehe Kapitel 1.2.2.). Die Funktionsstörung im Kleinhirn zeigt folgende Auswirkungen:

1. Die Automatisierung und Generalisierung der erlernten Verknüpfungen der Graphem-Phonem-Korrespondenzen erfolgt durch Üben. Kleinhirndysfunktionen behindern das Lernen und den Automatisierungsprozess der Buchstaben-Laut-Korrespondenzen.

2. Da mangelnde motorische Fähigkeiten bei LRS Probanden persistieren, muss zur Kompensation die Konzentration erhöht werden. Durch die benötigte höhere Aufmerksamkeit werden Ressourcen des Hirns angegriffen, die sonst anderen Aufgaben wie dem Arbeitsgedächtnis oder dem sensorischen Feedback zur Verfügung stehen. Phonologische Fähigkeiten integrieren verschiedene neuronale Netzwerke wie Arbeitsgedächtnis oder sensorische Areale. Durch Nutzung derer Ressourcen der grauen Substanz zur Kompensation bei motorischen Aufgaben entsteht ein Defizit bei Personen mit LRS für zuvor genannte Funktionsnetzwerke. Als Folge resultieren mangelnde phonologische Fähigkeiten, wie sie in Studien über Lese-Rechtschreibstörung mehrfach gezeigt wurden (Siehe Kapitel 1.2.2.).

3. Einen anderen möglichen Erklärungsansatz bietet die von Heilman und Kollegen erstellte Hypothese des gestörten motorisch artikulatorischen Feedbacks (Heilman et al. 1995). Auf Grund der mangelnden Rückkopplung von Stellungen der Muskeln, die bei der Artikulation beteiligt sind, besteht ein Informationsdefizit über das Artikulationssystem. Dieses Defizit führt zur fehlerhaften Zuordnung von Laut und Artikulation. Das Zusammenspiel von Phonem und Sprechmuskulatur spielt bei Leseanfängern eine Rolle beim Erlernen der Graphem-Phonem-Korrespondenzen. D.h., dass das auditorische Netzwerk und das innerliche Nachsprechen des Gehörten ihren Beitrag beim Erlernen dieser Verknüpfungen leisten. Mangelndes Bewusstsein der Muskelstellung, die vom Kleinhirn moduliert wird, führt zu mangelnder Lautkenntnis. Das Lesenlernen bei Kindern mit LRS wird bereits auf der alphabetischen Stufe gestört (Siehe Tabelle 2).

Zusammenfassend bietet die cerebelläre Defizithypothese eine Menge von möglichen Interpretationen. Insbesondere konnten die Auswirkungen der Ausfälle dieses Netzwerkes beim Erwerben von Lesestrategien der Kinder mit LRS gezeigt werden. Die zuvor erwähnten Aspekte zur LRS sind derzeit Arbeitshypothesen, die zukünftig beweisender Studien bedürfen. Kritisch sind weiterhin die negativen Ergebnisse bezüglich geringerer motorischer Fähigkeiten bei LRS-Probanden aller Altersgruppen zu betrachten (Beaton 2002, Wimmer et al. 1998). Nichtsdestotrotz sind die Befürworter des cerebellären Defizits als Ursache der LRS überzeugt (Savage 2004, Nicolson et al. 1999, Nicolson et al. 2001, Nicolson und Fawcett 2001, Reynold et al. unbekannt, O'Hare und Khalid 2002). Die Bedeutung der Kleinhirnfunktion für die motorische Kontrolle bei der Artikulation und somit die

Auswirkung auf das Sprachnetzwerk und die grundlegende Störung der Automatisierung sowie des Lernens können ursächlich an der LRS beteiligt sein.

Das Cerebellum spielt somit eine bedeutende Rolle in den Erklärungsansätzen der Lese-Rechtschreibstörung. Aber es ist fraglich, ob ein unterschiedlicher morphologischer Bau von grauer Substanz des Kleinhirns Ursache oder Folge der LRS ist. In dieser wie auch in anderen Studien ist stets ein Mangel von GM gegenüber Kontrollprobanden in allen Altersgruppen nachweisbar (Erwachsene und Jugendliche in dieser Studie explorativ). Wie zuvor kann ein Volumenmangel der grauen Substanz (biologische Ebene) Folgen auf Funktion haben, wie eine Minderaktivierung (kognitive Ebene) in verschiedenen Studien zeigen. Jedoch existieren keine Studien über direkten Zusammenhang der Morphologie der GS des Kleinhirns und dessen Funktion. Somit ist die Interpretation hypothetisch und bedarf zukünftiger beweisender Untersuchungen.

5.2. Zusammenfassung der Gruppenanalysen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen hinsichtlich der weißen Substanz

Die Testung der weißen Substanz (WS/WM) zeigte, dass Kinder mit Lese-Rechtschreibstörung im Vergleich zu Kindern mit normaler Leseleistung ein größeres Volumen in den dorsalen Anteilen des Balkens vorweisen. Diese Region entspricht Anteilen des Isthmus und Splenium. Weiterhin zeigte sich ein größeres Volumen in den Bahnen der WS gleichzusetzen der Corona radiata superior und posterior, die temporale und parietale Regionen verbinden. Ein ähnliches Ergebnis ergab die Studie von Duara und Kollegen an erwachsenen Probanden. Sie fanden einen Volumenunterschied der WS zugunsten der LRS Probanden im Bereich des Balkenanteils, entsprechend dem Splenium (Duara et al. 1991). Sie führten den gefunden Volumenüberschuss der WS bei der LRS-Gruppe auf die sich gleichfalls darstellende Rechts-Größer-Links-Asymmetrie des Gyrus angularis bei LRS-Erwachsenen im Vergleich zu Kontrollprobanden zurück. Das heißt, ein Mehr an grauer Substanz des Gyrus angularis bewirkt ein Mehr an weißer Substanz des Spleniums, welches die Verbindungsstelle darstellt. Eine spätere Studie von Rumsey und Mitarbeitern mit Erwachsenen bestätigte wiederum einen signifikanten Unterschied im Bereich der posterioren Region des CC, welches mit Anteilen des Isthmus und Splenium übereinstimmt. Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung zeigten erneut ein größeres Volumen der WS im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollprobanden (Rumsey et al. 1996). Vordere und mittlere Abschnitte des Balkens waren unauffällig. Wie bereits Duara und Kollegen schlussfolgerten sie, dass ein

unterschiedlicher Aufbau der grauen Substanz bei LRS-Probanden Auswirkungen auf die Struktur deren weißen Substanz hat. Wie ist dies möglich?

Die Funktionsstudien von Rumsey zeigten eine ursächliche Beteiligung an der LRS der posterioren Areale der GS des Temporal- und Parietallappens, welche mit der Schriftsprachanalyse verbunden sind. Die dorsalen Anteile des CC sind Verbindungsstelle dieser posterioren Hirnregionen. Vorangegangene Studien zeigten Unterschiede in den genannten Kortexarealen der GS in Morphologie sowie Asymmetrie bei Untersuchten mit LRS vergleichend zu den Kontrollprobanden (Leonard et al. 1993, Grigorenko 2001). Weiterhin stellten die Funktionsstudien Unterschiede dar. Die Erkenntnisse werden immer wieder in Zusammenhang gebracht. Das heißt, dass der Aufbau der weißen Substanz mit funktionellen und morphologischen Unterschieden der grauen Substanz vergesellschaftet ist. Insbesondere sind die Bereiche der WS betroffen, die sie verbindet. Rumsey und Mitarbeiter schlussfolgerten, dass die fehlende funktionelle und anatomische Asymmetrie der dorsalen Hirnregionen der GS (z.B. im PT) die Struktur des Balkens im Bereich Isthmus sowie Splenium beeinflussen. Jedoch räumten sie ein, dass die Entwicklung, Reifung sowie mikroskopische Befunde noch unzureichend untersucht waren. Demzufolge könnte das hier nachgewiesene Mehr in den dorsalen Anteilen des CC bei LRS-Kindern eine ausgeprägte bihemisphärische Funktionalität und mangelnde Links-Rechts-Asymmetrie der GS des Hirns sowie dessen Aufgabenteilung (z.B. links dominante Sprachfunktion dorsaler Areale) widerspiegeln. Da zukünftige Studien aufgestellte die Hypothese des Einflusses der grauen Substanz auf den Bau der weißen Substanz noch beweisen müssen, ist die Interpretation nur unter Vorbehalt zu akzeptieren.

Gegenüber den Funden des Volumenüberschusses der WS zugunsten der LRS-Kinder entdeckten Hynd und Kollegen in ihrer Studie andere Ergebnisse. Sie rekrutierten Kinder und fanden einen signifikanten Unterschied im Bereich des Genu, welches größer in Kontrollkindern war (Hynd et al. 1995). Das Genu enthält die verbindenden Fasern der frontalen Hirnregionen. Der Mangel in diesem Bereich der WS bei Kindern mit LRS wurde als Folge von verminderter Funktion, lokalisiert im Lobus frontalis, interpretiert. In diesen Bereich der GS finden Prozesse der Schriftsprachanalyse statt (Siehe Tabelle 4). Funktionelle Studien zeigen, dass LRS-Probanden niedrigere Ergebnisse bei Aufgaben wie z.B. Aufmerksamkeit, Planen und Sprachproduktion im Vergleich zu Normallesenden zeigen (Hynd et al. 1995). Einhergehend ist dieses Ergebnis mit einem Volumenmangel der grauen Substanz der frontalen Region von Personen mit LRS. Ein Mangel an weißer Substanz der verbindenden Fasern der Hirnareale der GS spiegelt somit eine mangelnde Leseleistung bzw.

eingeschränkte Voraussetzung für den Erwerb von Fähigkeiten wider. Beweisend führten sie die direkte Korrelation zwischen Leseleistung und Größe Genu und Splenium an. Neben den Einfluss der Morphologie sowie derer Asymmetrie der grauen Substanz auf die Struktur der weißen Substanz sollten die Faseranordnung und die Zellanomalien der GS nicht vernachlässigt werden. Cytoarchitektonische Anomalien in vorderen Hirnarealen der GS und ein reduziertes Volumen des Genu der WS sind bei LRS-Probanden assoziiert miteinander (Hynd et al. 1995). Zusammenfassend ist das Volumen des Balkens bei Personen mit LRS durch die Funktion und Struktur der grauen Substanz, die die weißen Bahnen verbinden, beeinflussbar.

Der in dieser Studie gefundene Volumenunterschied im Bereich des Splenium und Isthmus bei Kindern kann nach den vorangegangenen Erläuterungen wie folgt interpretiert werden. Mit Reifung und Erlernen neuer Strategien bzw. Fähigkeiten bilden sich Funktionseinheiten von Nervenzellen (sogenannte Cluster) der grauen Substanz aus. Diese kommunizieren mit reduzierten Bahnen der weißen Substanz untereinander. Castro-Caldos und Mitarbeiter untersuchten die Struktur der weißen Substanz bei Lesenden und nichtlesenden Subjekten. Sie stellten fest, dass parietale Fasern der lesenden Probanden geringer ausgeprägt sind als die der „Nichtlesenden“ (Castro-Caldos et al. 1999). Das Erlernen von Fähigkeiten lokalisiert in der GS ist folglich ein Stimulus für Strukturentwicklung der WS und bewirkt dadurch z.B. Änderungen in ihrem Aufbau wie Form, Größe und/oder Faseranzahl. Die vorangegangene Analyse der grauen Substanz zeigte Unterschiede bezüglich Volumenmangel von LK gegenüber Kontrollprobanden (Siehe Kapitel 5.1.). Ein Mehr an weißer Substanz im Bereich des Spleniums könnte somit Folge der mangelnden Ausbildung von Clustern der GS im Bereich des Temporallappens sein. Es werden nicht Funktionseinheiten von Nervenzellen gebildet, die mit Reifung des Hirns und Erlernen der einzelnen Leseschritte einhergehen. Studien zeigten, dass mit dem Alter sich die weiße und graue Substanz reduzieren. Wie bereits erwähnt kommunizieren die Cluster der GS mittels reduzierter Bahnen untereinander. Das heißt, einerseits findet eine Spezialisierung statt. Andererseits reichen wenige aber spezialisierte Bahnen, um die Funktionseinheiten untereinander zu verbinden. Wenn Kinder mit LRS diese Funktionseinheiten der GS nicht ausbilden (z.B. phonologisches Defizit), findet demzufolge auch eine mangelnde Spezialisierung und folglich keine Reduktion der weißen Verbindungsbahnen statt. Kinder mit LRS haben somit ein größeres Volumen an WS im Vergleich zu den Kindern in der gleichen Altersgruppe, die eine normale Lesefunktion entwickeln konnten. Da keine Angaben zur Funktion der grauen Substanz zu der Studie existieren, sind die Vermutungen hypothetisch.

Kritisch bemerken muss man die Frage des Alterns auf die Hirnstruktur, das kann gegebenenfalls die heterogenen Ergebnisse der Studien erklären. Man kann sich fragen, ob die unterschiedlichen Ergebnisse der vorangegangenen Studien ausschließlich auf Spezialisierungsprozesse zurückzuführen sind oder andere Faktoren Einfluss haben. Die Myelinisierung von dem Splenium ausgehend hält bis in die Kindheit an. Insbesondere anteriore Regionen des CC unterliegen einer gering ausgeprägten Altersreduzierung des Volumens (Selat et al. 1997, Reuter-Lorenz und Stanczak 2000). Ursächlich wird die Spezialisierung der Neuronen der grauen Substanz (bereits beschriebene Clusterbildung) dafür verantwortlich gemacht. Der funktionelle Zusammenschluss wirkt sich auf Struktur der weißen Substanz aus, wie Castro-Caldos und Mitarbeiter zeigten. Der dorsale Anteil des Balkens unterliegt einer ausgeprägten Myelinisierung während der Kindheit, welches durch die dort lokalisierten sensimotorischen Bahnen sowie parietale superior/posterior und superior temporale Fasern erklärt sein kann. Diese dorsalen Bahnen sind bedeutend beim Lesenlernen (von Plessen et al. 2002) und entsprechen Sprachprozessen des primären und tertiären auditorischen Kortex. In Funktionsstudien konnte gezeigt werden, dass die phonologische Dekodierung in LRS-Kindern gestört ist (Siehe Kapitel 1.2.2.). Von Plessen und Mitarbeiter postulierten, dass die Auffälligkeiten der Morphologie der GS und deren Funktion somit auf der weißen Substanz Auswirkung hat. Jedoch hatten sie keinen sicheren Beweis. Bei zukünftigen Untersuchungen von Kindern sowie anderen Altersgruppen mit LRS müssen demzufolge sämtliche Prozesse wie z.B. Reifung, Spezialisierung und Alter beachtet werden. Die Variabilität in Struktur eines Kinderhirns ist groß, was mit geringer Leseerfahrung einhergeht (Deutsch et al. 2005). Da die Struktur des Balkens mit der Struktur der grauen Substanz einhergeht, kann diese Ursache für die heterogenen Ergebnisse sein.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist folgender. Wenn eine mangelnde Leseleistung bei LRS-Probanden besteht und Normallesende ein Volumenmangel der weißen Substanz vorweisen, könnte der „Überschuss“ an weißer Substanz bei LRS-Kindern eine Kompensationsmöglichkeit sein. Erklärungsansätze für die Ursache der LRS stellen die Hypothese auf, dass eine mangelnde Zusammenarbeit der einzelnen Regionen des Hirns dafür in Frage kommt. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass der Blutfluss zwischen Gyrus angularis und occipitalen, inferior-temporalen sowie cerebellären Regionen beim Pseudowortlesen bei LRS- im Vergleich zu Kontrollprobanden nicht korreliert (Horwitz et al. 1998). Es entstand die Annahme, dass solche unterschiedliche Aktivierung auf Grund mangelnder Verbindung (WS) der Regionen der grauen Substanz entsteht, und diese Erscheinung wurde als Diskonnektionstheorie bezeichnet (Paulesu et al. 1996, Habib 2000,

Eckert 2004). D.h., eine mögliche neuronale Veränderung der Vernetzung und somit der Struktur der WS zwischen frontalen und temporo-parietalen Regionen kann Ursache der Leseschwierigkeiten der LRS sein. Mittels MRT können makrostrukturelle Veränderungen im Balken dargestellt werden (Siehe Abschnitt 1.2.4.). Die neue Technik der Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging (DTI) ermöglicht ebenfalls eine mikrostrukturelle Beurteilung von In-vivo-Hirnen. Die Methode beruht auf der Erkenntnis, dass Wassermoleküle sich gleichermaßen im Raum verteilen (Isotropie). Im Gehirn stellen Axone mit ihrer Zellmembran und Myelinisierung eine Behinderung der freien Diffusion der Wassermoleküle dar. Demzufolge ist die Verteilung in verschiedener Richtung nicht gleichmäßig, sondern entlang der Axonlänge größer (Anisotropie). Die Stärke der Diffusionsunterschiede bezüglich Orientierung sowie Richtung der Moleküle kann pro Voxel quantitativ gemessen werden (fractional anisotropy, FA). Sie ist abhängig von Zellmembranintegrität, Anzahl und Integrität der Myelinisierung eines Axons, Axonanordnung und der Anzahl sowie der Größe der Axone (Klingberg et al. 2000, Eckert 2004, Büchel et al. 2004).

Klingberg und Kollegen untersuchten erstmals erwachsene LRS- und Kontrollprobanden mittels DTI. Im Bereich der weißen Substanz beider Hemisphären, lokalisiert temporo-parietal (nahe perisylvianer Areale), zeigte sich eine niedrigere Anisotropie bei der LRS-Gruppe (Klingberg et al. 2000). Die folgende Studie an Kindern bestätigte das Ergebnis, wobei hier nur die linksseitige temporo-parietale Region auffiel (Deutsch et al. 2005). Bei beiden Studien zeigte sich eine positive Korrelation für Leseleistung sowie schnelles Benennen und Buchstabieren mit der linksseitigen temporo-parietalen Region. Unterschiede bestanden bezüglich der ermittelten Orientierung der Axone bzw. Molekülbewegungen. Bei Erwachsenen war diese in posterior-anteriorer Richtung. Das heißt, es besteht ein mangelnder Informationstransport von Dorsal nach Ventral bei LRS-Probanden. Bei Kindern mit LRS war die Orientierung inferior-superior. Deutsch und Kollegen interpretierten dieses Ergebnis als Projektionsbahn der Corona radiata bzw. der Verbindungsstelle zum temporalen Gebiet, die wichtig für phonologische Aufgaben ist. Das Volumenmehr an weißer Substanz bei der Gruppe der Kinder mit LRS könnte somit ein Kompensationsmechanismus sein für Mangel an grauer Substanz der Regionen temporal. Der Einfluss der grauen Struktur auf die weiße Substanz wurde bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt. Leider fehlen Studien, die Funktion und die makroskopische und mikrostrukturelle Morphologie untersuchen und einen Zusammenhang beweisen.

Trotz gefundener Beweise für Abweichungen der WS zwischen Kontrollprobanden und Personen mit LRS bestehen weiterhin offene Fragen. Zum Beispiel ob die Veränderungen

Ursache oder Folge sind oder ob eine veränderte Anisotropie der weißen Substanz bei LRS-Probanden auch eine veränderte Aktivität der Kortextareale bewirkt. Ferner sollten Faktoren wie Händigkeit oder Geschlecht nicht unbeachtet bleiben. Z.B. besitzen weibliche Probanden einen größeren Balken im Vergleich zu männlichen Probanden (de Lacoste-Utamsing und Holloway 1982). Galaburda's These von 1990 besagt, dass interhemisphärische Verbindungen negativ mit anatomischen und funktionellen Asymmetrien des Hirns korrelieren. D.h., dass symmetrisch aufgebaute Hirne eine stärkere interhemisphärische Verbindung besitzen, welches ein größeres CC widerspiegelt. Das weibliche Hirn soll symmetrischer aufgebaut sein. Somit könnte dies eine mögliche Erklärung für das größere Volumen des CC bei Frauen im Vergleich zur männlichen Kontrollgruppe sein. Demgegenüber existieren Studien, die diesen Größenunterschied bezüglich Geschlechtsabhängigkeit nicht bestätigen konnten (Jäncke et al. 1997, Steinmetz et al. 1995, Clarke und Zaidel 1994). Jäncke und Mitarbeiter konnten einen Größenunterschied der untersuchten Gehirne feststellen. Doch zeigte sich, dass dieser Unterschied eine Folge des Gesamtvolumens des Gehirns ist. Das heißt, dass kleinere Hirne unabhängig des Geschlechts größere Balken besitzen. Die Beeinflussung des CC durch Geschlecht ist somit weiterhin offen. Die heterogenen Ergebnisse der geschlechtsabhängigen Struktur des Balkens können jedoch eine Erklärung für die nichtbeständigen Ergebnisse der einzelnen Studien bezüglich morphologischer Unterschiede der WS sein.

Ebenfalls existieren Untersuchungen an Kindern sowie Erwachsenen, die keinen Unterschied von LRS- und Kontrollgruppen in der weißen Substanz zeigten (Larsen et al. 1992, Robichon und Habib 2000, v. Plessen et al. 2002 und Pennington et al. 1999). Jedoch ist einzuräumen, dass die Studien offenbarten, dass Lage und Form des CC sich unterscheiden (Robichon et al. 2000). Robichon und Habib bewiesen in ihrer Untersuchung, dass LE gegenüber der Gruppe der Kontrollprobanden rundere und dickere Balken vorweisen (Robichon und Habib 1998). Dabei war vor allem das midsagittale Areal (Isthmus) von Patienten mit LRS größer als von der Kontrollgruppe. Die erneute Studie 2000 ergab, dass kein Unterschied in der Größe des Balkens von Erwachsenen von Probanden mit LRS und Normallesenden besteht. Vielmehr ist die Lage des Balkens mittels festgelegter Winkel in beiden Gruppen verschieden (Robichon et al. 2000).

Zusammenfassend können Unterschiede in weißer Substanz insbesondere des Balkens im Vergleich zu Kontrollen in der Gruppe der Kinder nachgewiesen werden. Wegen fehlender Ergebnisse in der Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen bei explorativer Testung wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. Demzufolge ist eine Aussage über signifikante Volumenunterschiede nicht möglich. Weiterhin existieren derzeit keine Beweise,

dass morphologische Eigenschaften des Balkens mit kognitiven oder motorischen Leistungen der grauen Substanz assoziiert sind (Beaton 2004). Durch DTI Studien konnte gezeigt werden, dass eine Koexistenz zwischen lokalen kortikalen Veränderungen und cortico-corticalen Verknüpfungen besteht. Die Funktionen wie Benennen, Lesen oder Aufmerksamkeit sind nach heutigem Wissen auf eine Vernetzung durch WS und die Zusammenarbeit einzelner Hirnareale der GS angewiesen. Zukünftige Studien sollten sich anatomischen und physiologischen Besonderheiten unter Beachtung genetischer und kultureller Unterschiede widmen. Weiterhin verfälscht die interindividuelle Strukturvielfalt des Balkens die Ergebnisse. Dies kann mit einer höheren Fallzahl ausgeglichen werden.

6. Schlussfolgerungen

Die seit mehr als einem Jahrhundert bekannte Lese-Rechtschreibstörung stellt auch in heutiger Zeit eine Herausforderung an die moderne Forschung dar. Denn die Ursache der LRS ist immer noch nicht geklärt. Die neuen Techniken ermöglichen eine zeitsparende und für Probanden schonende Untersuchungsmöglichkeit. In-vivo-Aufnahmen erlauben die Erforschung des Hirns und mögliche Auswirkungen von Alter, Therapie oder bestimmten Funktionsbeeinträchtigungen. Trotz Erleichterung der Erforschung der LRS sollten in Zukunft zur Verbesserung der Studien folgende Überlegungen beachtet werden.

Die heterogenen Ergebnisse in der LRS-Forschung können einerseits auf Grund der unterschiedlichen Aufnahmetechniken entstehen. Demzufolge sollte dieser Fakt zur besseren Vergleichbarkeit der Studien beachtet werden. Weiterhin müssen bei der Auswahl der Probanden entsprechende Kritikpunkte beachtet werden. Diese wären unter anderen, dass auf Grund der Symptomvielfalt entsprechende Gruppeneinteilungen vorgenommen werden sollten. Weiterhin sollten andere mögliche Einflussfaktoren (wie Alter, Geschlecht oder Händigkeit), die Auswirkungen auf die Hirnstruktur haben, zur entsprechenden Gruppeneinteilung beitragen. Demzufolge muss gezielt ein Referenzhirn ausgewählt werden, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Der neue Trend, Funktionsabläufe im Hirn des LRS- und Kontrollprobanden in vivo darzustellen, sollte in Zukunft in Verbindung mit morphologischen Studien durchgeführt werden. Mit der Darstellung von weißer und grauer Substanz sowie der Analyse von neuronalen Netzwerken könnten Rückschlüsse von Funktionsstörungen und dazu korrelierenden morphologischen Veränderungen aufgestellt werden. Die Beachtung von speziellen Beeinträchtigungen des Probanden, wie phonologische Defizite, verbessert sich die Aussage über veränderte Funktionen und deren Lokalisation im Hirn.

Neue Untersuchungsmethoden stellen eine Möglichkeit dar, individuelle Abweichungen des Hirns eines von Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung darzustellen. Sie liefern Hinweise auf struktureller und funktioneller Ebene des Hirns und die Möglichkeit, am Anfang des Diagnoseprozesses gezielte Maßnahmen der Therapie zu erstellen. Weiterhin könnten sie zukünftig in Verlaufsstudien zur Überprüfung von Therapieerfolgen einen Beitrag leisten. Somit könnte gezeigt werden, ob spezielle Trainingsprozesse Auswirkungen auf Morphologie und/oder Funktionskreisläufe haben.

7. Quellenverzeichnis

1. Ackermann H, Gräber S, Hertrich I, Daum I. 1997. Categorical Speech Perception in Cerebellar Disorder. *Brain and Cognition*, 60:323-331.
2. Adelman G, Hrsg. 1987. *Encyclopedia of Neuroscience*. Erste Aufl. Stuttgart: Birkhäuser.
3. Beaton AA. 1997. The relation of planum temporale asymmetry and morphology of the corpus callosum to handedness, gender, and dyslexia: A review of the evidence. *Brain and Language*, 60:255-322.
4. Beaton AA. 2002. Dyslexia and the cerebellar deficit hypothesis. *Cortex*, 38:479-490.
5. Beaton AA. 2004. The neurobiology of Dyslexia. In: *The Study of Dyslexia*.
6. Bhatnagar SC, Mandybur GT. 2005. Effects of intralaminar thalamic stimulation on language functions. *Brain and Language*, 92:1-11.
7. Binder J, Bandettini PA, Jesmanowicz A, Hyde JS. 1995. Lateralized Human Brain Language Systems Demonstrated by Task Subtraction; Functional Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*, 52:593-601.
8. Binder JR, Frost JA; Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. 1997. Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 17:353-362.
9. Binder J. 2000. The new neuroanatomy of speech perception.
10. Brambati SM, Termine C, Ruffino M, Stella G, Fazio F, Cappa SF, Perani D. 2004. Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. *Neurology*, 16:7-22.
11. Brown WE, Eliez S, Menon V, Rumsey JM, White CD, Reiss AL. 2001. Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology*, 56:781-783.
12. Bruck M. 1992. Persistence of dyslexics' phonological awareness deficits. *Developmental Psychology*. 28 (5): 874-886.
13. Brunswick N, McCrory E, Price CJ, Frith CD, Frith U. 1999. Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics: A search for Wernicke's Wortschatz? *Brain*, 122:1901-1917.
14. Büchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C, Koch MA. 2004. White Matter Asymmetry in the Human Brain: A Diffusion Tensor MRI Study. *Cerebral Cortex*, 14:945-951.

15. Castro-Caldas A, Cavaleiro-Miranda P, Carmo I, Reis A, Leote F, Ribeiro C, Ducla-Scares E. 1999. Influence of learning to read and write on the morphology of the corpus callosum. *European Journal of Neurology*, 6:23-28.
16. Chang K. 2003. Evolution of the Dual Route Cascaded Model of Reading Aloud [Dissertation]. Waterloo: University of Waterloo.
17. Clarke JM, Zaidel E. 1994. Anatomical-behavioral relationship: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization. *Behav Brain Res*, 64:185-202.
18. Crowther J. Hrsg. 1995. Oxford Advanced Learner's Dictionary of current English. Fünfte Aufl. Oxford University Press.
19. Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehéricy S, Dehaene-Lambertz G, Hénaft M-A, Michel F. 2000. The visual word form area: Spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split brain patients. *Brain*, 123:291-307.
20. Cohen L, Lehéricy S, Chochon F, Lemer C, Rivaud S, Dehaene S. 2002. Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain*, 125:1054-1069.
21. Cohen L, Lemer C, Lehéricy S, Samson Y, Obadia M, Slachevsky A, Dehaene S. 2003. Visual Word Recognition in the Left and Right Hemispheres: Anatomical and functional correlates of peripheral alexias. *Cerebral Cortex*, 13:1313-1333.
22. deLacoste-Utmasing C, Holloway RL. 1982. Sexualdimorphism in the human corpus callosum. *Science* 216:1431-1432.
23. Demb JB, Boynton GM, Best M, Heeger DJ. 1998. Psychophysical evidence for a magnocellular pathway deficit in dyslexia. *Vision Research*, 38:1555-1559.
24. Démonet JF, Thierry G. 2001. Language and Brain: What is Up? What is Coming Up? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23:49-73.
25. Deutsch GK, Dougherty RF, Bammer R, Siok WT, Gabrieli JDE, Wandell B. 2005. Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex*, 41:354-363.
26. Dietz NAE, Jones KM, Gareau L, Zeffiro TA, Eden GF. 2005. Phonological decoding involves left posterior fusiform gyrus. *Human Brain mapping*, 26:81-93.
27. Duara B, Kushch A, Gross-Glenn K, Barker WW, Jallad B, Pascal S. 1991. Neuroanatomic differences between dyslexic and normal readers on magnetic resonance imaging scans. *Archives of Neurology*, 48:410-416.
28. Eckert MA, Leonard CM, Richards TL, Aylward EH, Thomson J, Berninger VW. 2003. Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. *Brain*, 126:482-494.

29. Eckert M. 2004. Neuroanatomical Markers for Dyslexia: A Review of Dyslexia Structural Imaging Study. *The Neuroscientist*, 10:362-371.
30. Eckert ME, Chritiane ML, Wilke M, Wilke M, Todd R, Richards A. 2005. Anatomical signatures of dyslexia in children: unique information from manual and voxel based morphometry brain measures. *Cortex*, 41:304-315.
31. Eden GF, Zeffiro TA. 1998. Neural Sytems affected in developmental dyslexia revealed by functional neuroimaging. *Neuron*, 21:279-282.
32. Ehri LC. 1992. Reconceptualizing the development of sight vocabulary and its relationship to recoding. In: Gough PB, Ehri LC, Treimann R, Hrsg. *Reading acquisition*. Hillsdale: Erlbaum.
33. Eliez S, Rumsey JM, Giedd JN, Schmitt JE, Patwardhan AJ, Reiss AL. 2000. Morphological Alteration of Temporal Lobe Gray Matter in Dyslexia: An MRI Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41:637-644.
34. Fabbro F, Pesenti S, Facoetti A, Bonanomi M, Libera L, Lorusso ML. 2001. Callosal transfer in different subtypes of Developmental Dyslexia. *Cortex*, 37:65-73.
35. Fiez JA, Petersen SE. 1998. Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci*, 95:914-921.
36. Fiez JA, Balota DA, Raichle ME, Petersen SE. 1999. Effects of lexicality, frequency and spelling-to-sound consistency on the functional anatomy of reading. *Neuron*, 24:205-218.
37. Fiebach CJ, Friederici AD, Muller K, Cramon DY. 2002. fMRI evidence for dual route to the mental lexicon in visual word recognition. *J Cog Neurosci*, 14(1):11-23.
38. Finch AJ, Nicolson RI, Fawcett AJ. 2002. Evidence for a neuroanatomical difference within the olivo-cerebellar pathway of adults with dyslexia. *Cortex*, 38:529-539.
39. Frackowiak RSJ, Hrsg, Friston K, Hrsg, Frith C, Hrsg 2004, *Human Brain Function*. Oxford: Elsevier Books.
40. Friedlinger M. 1999. Automatisierte Segmentierung und Volumetrie bispektraler Magnetresonanz-Bilddaten des Gehirnes [Dissertation]. Karlsruhe: Universität
41. Frith U. 1998. Cognitive deficits in developmental disorders. *Scandinavian Journal of Psychology*, 39:191-195.
42. Frith U. 1999. Paradoxes in the Definiton of Dyslexia. *DYSLEXIA*, 5:192-214.
43. Fulbright RK, Jenner AR, Mencl WE, Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Frost SJ, Skudlarski P, Constable RT, Lacadre CM, Marchione KE, Gore JC. 1999. The Cerebellum's Role in Reading: A Functional MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*, 20:1925-1930.

44. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. 1985. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*, 18:222-233.
45. Gaser C. 2005. Morphometrie. In: Walter H, Hrsg. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer, 89-104.
46. Gaser C. 2001. Deformationsbasierte Morphometrie – eine Methode zur Analyse hirnstruktureller Veränderungen [Dissertation]. Magdeburg
- Gough PB. 1993. The beginning of decoding. Reading and writing, 5:181-192.
47. Georgiewa P, Rzanny R, Hopf J-M, Knab R, Glauche V, Kaiser W. 1999. FMRI during word processing in dyslexic and normal reading children. *NeuroReport*, 10:3459-3465.
48. Giedd JN, Rumsey JM, Castellanos FX, Rajapakse JC, Kaysen D, Vaituzis AC et al. 1996. A quantitative MRI study of corpus callosum in children and adolescents. *Brain Research*, 91:274-280.
49. Gough PB, Hillinger ML. 1980. Learning to read: An unnatural act. *Bulletin of the Orton Society*, 30:179-196.
50. Gough PB, Hillinger ML. 1980. Learning to read: An unnatural act. *Bulletin of the Orton Society*, 30:179-196.
51. Graham NL, Bak T, Patterson K, Hodges JR. 2003. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology*, 61:493-499.
52. Green RL, Hustler JJ, Loftus WC, Tramo MJ, Thomas CE, Silberfarb AW. 1999. The caudal infasylvian surface in dyslexia: novel magnetic resonance imaging-based findings. *Neurology*, 53:974-981.
53. Grigorenko EL. 2001. Developmental Dyslexia: An Update on Genes, Brains, and Environments. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42:91-125.
54. Gruenling C. 2002. Untersuchung zur phonologischen Defizithypothese bei der Lese-Rechtschreibstörung: eine EKP-Studie [Dissertation]. Jena: Friedrich Schiller Universität.
55. Habib M. 2000. The neurological basis of developmental dyslexia: An overview and working hypothesis. *Brain*, 123:2373-2399.
56. Haffner J, Zerahn-Hartung C, Pfüller U, Parzer P, Strehlow U, Resch F, Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC. 1998. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Neurobiology*, 95:8939-8944.
57. Heilman KM, Voeller K, Alexander AW. 1995. Developmental Dyslexia: A Motor-Articulatory Feedback Hypothesis. *Annales of Neurology*, 39:407-412.
58. Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC. 1998. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Neurobiology*, 95:8939-8944.

59. Hynd GW, Hall J, Novey ES, Eliopoulos D, Black K, Gonzalez JJ, Edmonds JE, Riccio C, Cohen M. 1995. Dyslexia and Corpus Callosum Morphology. *Archives of Neurology*, 52:32-38.
60. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. 1990. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Archives of Neurology*, 47: 919-926.
61. Jäncke L, Preis S, Steinmetz H. 1999. The relation between forebrain volume and midsagittal size of the corpus callosum in children. *NeuroReport*, 10:2981-2985.
62. Jäncke L, Staiger JF, Schlaug G, Huang Y, Steinmetz H. 1997. The Relationship between Corpus Callosum Size and Forebrain Volume. *Cerebral Cortex*, 7:48-56.
63. Kahle W. 2001. *Taschenatlas der Anatomie*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
64. Kaufmann C, Auer DP. 2002. Bildgebende Verfahren in der psychiatrischen Hirnforschung. *Psychotherapie*, 7 (2): 196-202.
65. Kaufmann GW, Moser E, Sauer R. 2001. *Radiologie*. Zweite Auflg. Jena: Urban & Fischer.
66. Kischka U, Wallesch CW, Wolf G, Hrsg. 1997. *Methoden der Hirnforschung: Eine Einführung*. Heidelberg: Spektrum, Akademischer Verlag.
67. Klicpera C, Gasteiger-Klicpera B, Hrsg. 1998. *Psychologie der Lese- und Rechtschreibschwäche: Entwicklung, Ursachen, Förderung*. Zweite Auflg. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
68. Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JDE, Moseley ME, Poldrack RA. 2000. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: Evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*, 25:493-500.
69. Kronbichler M, Wimmer H, Staffen W, Hutzler F, Mair A, Ladurner G. 2008. Developmental dyslexia: gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. *Hum Brain Mapp*. 29(5):613-25.
70. Landerl K, Wimmer H, Frith U. 1997. The impact of orthographic consistency on dyslexia: A German-English comparison. *Cognition*, 63:313–334.
71. Larsen JP, Høien T, Lundberg I, Odegaard H. 1990. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *BrainLang*, 39:289-301.
72. Leonard CM, Voeller KKS, Lombardino LJ, Morris MK, Hynd GW, Alexander AW, Andersen HG, Garofalakis M, Honeyman JC, Mao J, Agee OF, Staab EV. 1993.

- Anomalous Cerebral Structure in Dyslexia Revealed With Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*, 50:461-469.
73. Leonard CM, Eckert MA, Lombardino LJ, Oakland T, Kranzler J, Mohr CM, King WM, Freeman A. 2001. Anatomical Risk Factors for Phonological Dyslexia. *Cerebral Cortex*, 11:148-157.
 74. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. 2000. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. *Brain*, 123:1041-1050.
 75. Liberman A. 1999. The reading researcher and the reading teacher need the right theory of speech. *Scientific Studies of Reading*, 3:95–111.
 76. Ligges M. 2002. fMRI-Untersuchung von Sprachverarbeitungsprozessen bei der Lese-Rechtschreibstörung [Dissertation]. Jena: Friedrich Schiller Universität.
 77. Ligges C, Blanz B. 2007. Übersicht über Bildgebungsbefunde zum phonologischen Defizit der Lese-Rechtschreibstörung bei Kindern und Erwachsenen: grundlegende Defizite oder Anzeichen von Kompensation. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 35(2): 107–117.
 78. Livingston MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM. 1991. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Neurobiology*, 88:7943-7947.
 79. Lovegrove B. 1996. Dyslexia and a transient/magnocellular pathway deficit: the current situation and future directions. *Aust J Psychol* 48:167–71.
 80. Luria AR. 1973. *The working brain. An introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books.
 81. Masonheimer PE, Drum PA, Ehri LC. 1984. Does environmental print identification lead children into word reading?. *Journal of Reading Behaviour*, 16:257-271.
 82. McClelland JL, Rumelhart DE. 1986. *Parallel distributed processing: explorations in the microstructures of cognition: Vol2. Psychological and biological models*. Cambridge, MA: MIT Press.
 83. McCrory E, Frith U, Brunswick N, Price C. 2000. Abnormal functional activation during a simple word repetition task: a PET study of adult dyslexics. *JCOgnNeurosci*, 12(5):753-762.
 84. Moretti R, Bava A, Torre P, Antonell RM, Cazzato G. 2002. Reading errors in patients with cerebellar vermis lesion. *Journal of Neurology*, 249:461-468.
 85. Mumenthaler M, Mattle H. 1997. *Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

86. Muter V. 2004. Phonological skills, Learning to read, and Dyslexia. In: The Study of Dyslexia.
87. Nicolson RI, Fawcett AJ. 1999. Developmental Dyslexia: The Role of the Cerebellum. *DYSLEXIA*, 5:155-177.
88. Nicolson RI, Fawcett AJ, Berry EL, Jenkins IH, Dean P, Brools DJ. 1999. Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults. *THE LANCET*, 353:1662-1667.
89. Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P. 2001. Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *TRENDS in Neuroscience*, 24:508-511.
90. O'Hare A, Khalid S. 2002. The Association of Abnormal Cerebellar Function in Children with Developmental Coordination Disorder and Reading Difficulties. *DYSLEXIA*, 8:234-248.
91. Paulesu E, Frith CD, Snowling M, Gallagher A, Morton J, Frackowiak RSJ, Faith CD. 1996. Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning. *BRAIN*, 119:143-157.
92. Paulesu E., Goldacre C, Scifo P, Cappa SF, Gilardi MCI, Perani D, Fazio F. 1997. Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *Neuroreport*, 8(8):2011-2016.
93. Paulesu E, McCrory E, Fazio F, Menoncello L, Brunswick N, Cappa SF, Cotelli M, Cossu G, Corte F, Lorusso M, Pesenti S, Gallagher A, Perani D, Price C, Frith CD, Frith U. 2000. A cultural effect on brain function. *Nat Neurosci*, 3:91-96.
94. Paulesu E, Démonet J-F, Fazio F, McCrory E, Chanoine V, Brunswick N, Cappa SF, Cossu G, Habib M, Frith CD, Frith U. 2001. Dyslexia: Cultural Diversity and Biological Unity. *SCIENCE*, 291:2165-2167.
95. Pennington BF, Filipek PA, Lefly D, Churchwell J, Kennedy DN, Simon JH, Filley CM, Galaburda A, Alarcon M, DeFries JC. 1999. Brain morphometry in reading-disabled twins. *Neurology*, 53:723-729.
96. Pennington BF. 1999. Toward an integrated understanding of dyslexia: Genetic, neurological, and cognitive mechanisms. *Development and Psychopathology*, 11:629-634.
97. Perfetti CA, Hrsg. 1985. Reading ability. New York: Oxford University Press.
98. Perfetti CA. 2000. Comprehending written language: a blueprint of the reader. In: Brown CM, Hagoort P, Hrsg. The neurocognition of language. Oxford: Oxford University Press.
99. Petersen SE, Fox PT, Snyder AZ, Raichle ME. 1990. Activation of extrastriate and frontal cortical areas by visual words and word-like stimuli. *Science*, 249(4972):1041-1104.

100. Pickle MJ. 1998. Historical Trends in Biological and Medical Investigations of Reading Disabilities: 1850 – 1915. *Journal of Learning Disabilities*, 31:625–635.
101. Pinel JPJ. 1997. *Biopsychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag GmbH.
102. Posner MI, Abdullaev YG, McCandliss BD, Sereno SC. 1999. *Anatomy, Circuitry. And Plasticity of Word Reading*. Hrsg Everatt J, *Reading and Dyslexia: visual and attentional processes*. London: Routledge
103. Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Shankweiler DP, Katz L, Fletcher JM, Gore JC. 1996. Cerebral organization of component processes in reading. *Brain*, 119: 1221-1238.
104. Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR, Shaywitz SE, Shaywitz BA. 2000. Functional Neuroimaging Studies of Reading and Reading Disability (Developmental Dyslexia). *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6:207-213.
105. Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Shankweiler DP, Katz L, Fletcher JM, Skudlarski P, Fulbright RK, Constable RT, Bronen RA, Lacadie C, Gore JC. 1997. Predicting reading performance from neuroimaging profiles: the cerebral basis of phonological effects in printed word identification. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 23(2): 299-318.
106. Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR, Shaywitz SE, Shaywitz BA. 2001. Neurobiological studies of reading and reading disability. *Journal of Communication Disorder*, 34:479-492.
107. Price CJ 2000; The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 197: 335-359.
108. Rae C, Harasty JA, Dzendrowskyj TE, Talcott JB, Simpson JM, Blamire AM, Dixon RM, Lee MA, Thompson CH, Styles P, Richardson AJ, Stein JF. 2002. Cerebellar morphology in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 40:1285-1292.
109. Ramus F. 2003. Developmental dyslexia, specific phonological deficit or general sensorimotor dysfunction? *Current Opinion in Neurobiology*, 13:212-218.
110. Raz N, Torres IJ, Spencer WD, White K, Acker JD. 1992. Age-Related Regional Differences in Cerebellar Vermis Observed In Vivo. *Archives of Neurology*, 49:412-416.
111. Reiser M, Semmler W. 1997. *Magnetresonanztomographie*. Berlin: Springer.
112. Reuter-Lorenz PA, Stanczak L. 2000. Differential Effects of Aging on the Functions of the Corpus Callosum. *Developmental Neuropsychology*, 18:113-137.

113. Reynolds D, Nicolson R, Hambaly H. The cerebellum and Dyslexia: Preliminary evaluation of exercise-based treatment [Internet].
114. Richter S, Schoch B, Ozimek A, Gorissen B, Hein Kropp C, Kaiser O, Hövel M, Wieland R, Gizewski E, Ziegler W, Timmann D. 2005. Incidence of dysathria in children with cerebellar tumors: A prospective study. *Brain and Language*, 92:153-167.
115. Ringo JL, Doty RW, Demeter S, Simad PY. 1994. Time is of essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from interhemispheric conduction delay. *Cereb Cortex*, 4:331-343.
116. Riva D, Giorgi C. 2000. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain*, 123:1051-1061.
117. Robichon F, Habib M. 1998. Abnormal Callosal Morphology in Male Adults Dyslexics: Relationships to Handedness and Phonological Abilities. *Brain and Language*, 62:127-146.
118. Robichon F, Levrier O, Famarier P, Habib M. 1999. Developmental dyslexia: atypical corical asymmetries and functional signficance. *European Journal of Neurology*, 7:35-46.
119. Robichon F, Bouchard P, Démonet J-F, Habib M. 2000. Developmental Dyslexia: Re-Evaluation of the Corpus callosum in Male Adults. *European Neurology*, 43:233-237.
120. Robichon F, Levrier O, Farnarier P, Habib M. 2000. Developmental dyslexia: atypical cortical asymmetries and functional significance. *EurJNeurol*, 7(1):35-46.
121. Rohkamm R. 2000. *Taschenatlas Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
122. Rosen S, Burstein D, Galaburda A. 2000. Changes in efferent and afferent connectivity in rats with induced cerebrocortical microgyria. *Journal of Comparative Neurology*, 418:423-440.
123. Rumsey JM, Andreason P, Zametkin AJ, Aquino T, King C, Hamburger SD, Pikus A, Rapoport JL, Cohen RM. 1992. Failure to Activate the left temporoparietal cortex in dyslexia: An oxagen 15 Positron Emission Tomographic Study. *Archives of Neurology*, 49:527-534.
124. Rumsey JM, Zametkin AJ, Andreason P, Hanahan AP, Hamburger SD, King AC, Pikus A, Cohen RM. 1994. Normal Activation of Frontotemporal Language Cortex in Dyslexia, as Measured Eith Oxygen 15 Positron Emission Tomography. *Archives of Neurology*, 51:27-38.

125. Rumsey JM, Casanova M, Mannheim GB, Patronas N, DeVaughn N, Hamburger SD, Aquino T. 1996. Corpus Callosum Morphology, as Measured with MRI, in Dyslexic Men. *Biological Psychiatry*, 39:769-775.
126. Rumsey JM, Nace KN, Donohue B, Wise D, Andreason P. 1997. A Positron Emission Tomographic Study of Impaired Word Recognition and Phonological Processing in Dyslexic Men. *Archives of Neurology*, 54:562-573.
127. Savage R. 2004. Motor skills, automaticity and developmental dyslexia: A review of the research literature. *Reading and Writing: An Interdisciplinary Journal*, 17:301-324.
128. Schneider W. 1997. Rechtschreiben und Rechtschreibschwierigkeiten. In: Weinert F Hrsg. *Psychologie des Unterrichts und der Schule*. Goettingen: Hogrefe, 327-363.
129. Schulte-Körne G. 2002. Legasthenie: Zum aktuellen Stand der Ursachenforschung, der diagnostischen Methoden und Förderkonzepte. Bochum: WINKLER Verlag.
130. Schulte-Körne G. 1999. Die Bedeutung von phonologischer Bewusstheit, passiver und aktiver Sprachwahrnehmung für die Lese-Rechtschreibfähigkeit. *Habilitationsschrift*.
131. Schulte-Körne G, Remschmidt H. 2003. Legasthenie - Symptomatik, Diagnostik, Ursachen, Verlauf und Behandlung. *Deutsches Ärzteblatt*, 7:396-406.
132. Scott RB, Stoodley CJ, Anslow P, Paul C, Stein JF, Sugden EM, et al. 2001. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol* 43:685-691.
133. Seidenberg MS. 1985. The time course of phonological code activation in two writing systems. *Cognition*, 19:1-30.
134. Selat D, Ward A, Kaye JA, Janowsky JS. 1997. Sex differences in the corpus callosum with aging. *Neurobiology of Aging*, 18:1-7.
135. Setola P, Reilly RG. 2005. Words in the brain's language: An experimental investigation. *Brain and Language*, 94:251-259.
136. Shaywitz SE, Escobar MD, Shaywitz BA, Fletcher JM, Makuch RW. 1992. Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability. *New England Journal of Medicine*, 326:145-150.
137. Shaywitz BA, Holford TR, Holohan JM, Fletcher JM, Francis DJ, Steubing KK, Shaywitz SE. 1995. A Matthew effect for IQ but not for reading: Results from a longitudinal study of reading. *Reading Research Quarterly*, 30: 894-906.
138. Shaywitz SE. 1998. Dyslexia. *The New England Journal of Medicine*, 338:307-312
139. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl WE, Shankweiler DP, Liberman AM, Skudlarski P, Fletcher JM, Katz L, Marchione KE,

- Lacadie C, Gatenby C, Gore JC. 1998. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Neurobiology*, 95:2636-2641.
140. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Fulbright RK, Mencl WE, Constable RT, Skudlarski P, Fletcher JM, Lyon GR, Gore JC. 2001. The neurobiology of dyslexia. *Clinical Neuroscience Research*, 1:291-299.
 141. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, Constable RT, Marchione KE, Fletcher JM, Lyon GR, Gore JC. 2002. Disruption of Posterior Brain Systems for Reading in Children with Developmental Dyslexia. *Biological Psychiatry*, 52:101-110.
 142. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, Constable RT, Pugh KR, Holahan JM, Marchione KE, Fletcher JM, Lyon GR, Gore JC. 2003. Neural Systems for Compensation and Persistence: Young Adult Outcome of Childhood Reading Disability. *Biological Psychiatry*, 54:25-33.
 143. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Blachman B, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, Constable RT, Holahan JM, Marchione KE, Fletcher JM, Lyon GR, Gore JC. 2004. Development of Left Occipitotemporal Systems for Skilled Reading in Children After a Phonologically-Based Intervention. *Biological Psychiatry*, 55:685-691.
 144. Silani G, Frith U, Demonet JF, Fazio F, Perani D, Price C, Frith CD, Paulesu E. 2005. Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study. *Brain*, 128:2453-2461.
 145. Skottum BC. 2000. The magnocellular deficit theory of dyslexia: the evidence from contrast sensitivity. *Vision Research*, 40:111-127.
 146. Skottum BC. 2000. On the conflicting support for the magnocellular-deficit theory of dyslexia (Response to Stein, Talcott and Walsh). *Trends in Cognitive Sciences*, 4:211-212.
 147. Snowling M, Hulme C, Nation K. 1997. A connectionist perspective on the development of reading skills in children. *Trends in Cognitive Sciences*, 1:88-91.
 148. Stein J, Walsh V. 1997. To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neuroscience*, 20:147-152.
 149. Steinmetz H, Staiger JF, Schlaug G, Huang Y, Jäncke L. 1995. Corpus callosum and brain volume in women and men. *Neuroreport*, 6:1002-1004.
 150. Tallal P. 2003. Language Learning Disabilities: Integrating Research Approaches. *Current Directions in Psychological Science*, 12:206-211.

151. Thompson P, Rapoport JL, Cannon TD, Toga AW. 2003. Automated analysis of structural MRI Data. In: Lawrie S, Johnstone EC, Weinberger D, Hrsg. Brain Imaging in Schizophrenia. Oxford: Oxford University Press.
152. Turner M, Rack J, Hrsg. 2004. The Study of Dyslexia. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
153. Viholainen H, Ahonen T, Cantell M, Lyytinen P, Lyytinen H. 2002. Development of early motor skills and language in children at risk for familial dyslexia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44:761-769.
154. Vinckenbosch E, Robichon F, Eliez S. 2005. Gray matter alteration in dyslexia: converging evidence from volumetric and voxel-by-voxel MRI analyses. *Neuropsychologia*, 43:324-331.
155. von Plessen K, Lundervold A, Duta N; Heiervang E, Klauschen F, Smievoll AI, Ersland L, Hugdahl K. 2002. Less developed corpus callosum in dyslexic subjects - a structural MRI study. *Neuropsychologia*, 40:1035-1044.
156. Warnke A. 1999. Reading and spelling disorders: Clinical features and causes. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 8 Suppl.3:III/2-III/12.
157. Wilke M, Schmithorst VJ, Holland SK. 2002 . Assessment of Spatial Normalization of Whole-Brain Magnetic Resonance Images in Children. *Human Brain Mapping*, 17:48–60.
158. Wimmer H, Mayringer H, Raberger T. 1999. Reading and Dual-Task Balancing: Evidence Against the Automatization Deficit Explanation of Developmental Dyslexia. *Journal of Learning Disabilities*, 32:473-478
159. Zaidel E, Aboitiz F, Clarke J. 1995. Sexual dimorphism in interhemispheric realtions: anatomical-behavioral convergence. *Biol Res*, 28:27-43.
160. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, Hrsg. 1999. Fundamental Neuroscience. San Diego: Academic Press.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. Gaser, Frau Dr. Ligges und Herr Dr. Ligges,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Chemnitz, 31.03..2011

Katja Weißmann

Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Gaser für die Bereitstellung des Themas, die ausdauernde Betreuung der Dissertation und die wertvollen Hinweise und Begutachtung der Dissertation bedanken. Mein Dank gilt ebenfalls Fr. Dr. Ligges, die mit viel Geduld und Ausdauer mir beim Probelesen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meinen Kollegen und dem Team der K383 des Klinikum Chemnitz, die mich teils ironisch und teils streng an die Vollendung meiner Dissertation erinnerten.

Meinen besonderen Dank geht an meine Familie, die mit ruhigen aber bestimmten Worten mich stets motiviert haben. Ich wäre heute nicht diejenige, wenn es euch nicht geben würde.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Lebensgefährten und Kummerkasten bedanken. Ohne die liebevollen und doch klaren Ratschlägen sowie deinen kühlen Kopf wäre diese Arbeit wohl nie beendet wurden. Ich danke dir.